

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年2月5日 (05.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/011661 A1

(51) 国際特許分類⁷: C12P 17/16, C12N 1/20, C07D 313/00, 405/14, 407/06, A61K 31/365, 31/4025, 31/4523, 31/4545, 31/496, 31/5377, 31/551, A61P 3/10, 9/00, 9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00 // (C12P 17/16, C12R 1:465) (C12N 1/20, C12R 1:465)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009753

(22) 国際出願日: 2003年7月31日 (31.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-224105 2002年7月31日 (31.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): メルシヤン株式会社 (MERCIAN CORPORATION) [JP/JP]; 〒104-8305 東京都中央区京橋一丁目5番8号 Tokyo (JP). エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小竹 良彦 (KOTAKE, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒300-0832 茨城県土浦市桜ヶ丘町39-13 Ibaraki (JP). 新島 淳 (NIIJIMA, Jun) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代1-14-10-B202 Ibaraki (JP). 福田 吉男 (FUKUDA, Yoshio) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代2-25-3-403 Ibaraki (JP). 永井 光雄 (NAGAI, Mitsuo) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城

県つくば市松代5-2-35 Ibaraki (JP). カナダ レジナ ミキエ (KANADA, Regina Mikie) [BR/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-410 Ibaraki (JP). 竹田 晋 (TAKEDA, Susumu) [JP/JP]; 〒438-0078 静岡県磐田市中泉1797-111 Shizuoka (JP). 中島 崇 (NAKASHIMA, Takashi) [JP/JP]; 〒438-0078 静岡県磐田市中泉1797 ひかりハイツ 332 Shizuoka (JP). 吉田 政史 (YOSHIDA, Masashi) [JP/JP]; 〒438-0078 静岡県磐田市中泉1797 ひかりハイツ 326 Shizuoka (JP). 土田 外志夫 (TSUCHIDA, Toshio) [JP/JP]; 〒438-0077 静岡県磐田市国府台118-1 コスモス 102 Shizuoka (JP). 鮫島 朋宏 (SAMESHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒438-0077 静岡県磐田市国府台118-1 206 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 古谷 聡, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

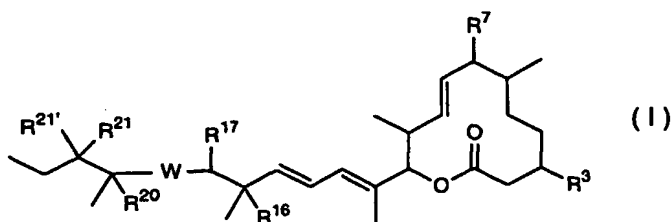
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

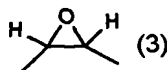
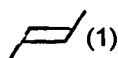
[続葉有]

(54) Title: NOVEL PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

(54) 発明の名称: 新規生理活性物質



(1)



(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I), pharmacologically acceptable salts thereof or hydrates of the same: (I) wherein W represents (1), (2) or (3); and R³, R⁷, R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹ and R^{21'} are the same or different and each represents hydrogen, etc. Because of inhibiting angiogenesis and inhibiting the production of VEGF particularly in hypoxia, the compounds (I) are useful as remedies for solid cancer.

[続葉有]

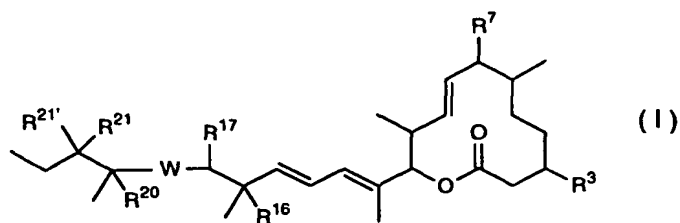


添付公開書類：
— 国際調査報告書

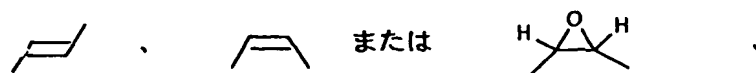
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、式 (I)



[式中、W は、



R^3 、 R^7 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21} および $R^{21'}$ は、同一または異なって、水素原子等で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物に関する。本発明の化合物 (I) は、血管新生を抑制し、特に低酸素状態での VEGF 産生を抑制することから、固形癌治療剤として有用である。

明細書

新規生理活性物質

技術分野

本発明は、医薬として有用な 12 員環マクロライド系化合物、その製造法およびその用途に関する。

背景技術

従来、細胞毒性を有する化合物は抗癌剤として使われ、細胞毒性を指標として多くのスクリーニングが行われてきた。その結果、既存の抗癌剤の殆どは癌細胞と同時に細胞増殖が活発な正常組織、例えば骨髄・腸管上皮等にも障害を及ぼすため、患者の QOL の改善は十分にはなされていない。

また、抗癌剤による治療は、白血病に対してはかなり効果が期待できるようになったものの、固形腫瘍に対しては必ずしも有効だとは言えないのが現状で、固形腫瘍に対して有効でかつ安全性の高い抗癌剤が強く求められている。

微生物の発酵産物からも、抗癌剤として使用を目的として、主に *in vitro* での細胞毒性を指標としてスクリーニングが行われてきた。そして、数多くの細胞障害性を有する化合物が見出されてきたが、その多くは、*in vitro* での細胞障害性が認められるのみで、*in vivo* で抗癌作用が見出された化合物は少なく、さらに固形腫瘍に対して有効性が示されている化合物は極めて少ない。

発明の開示

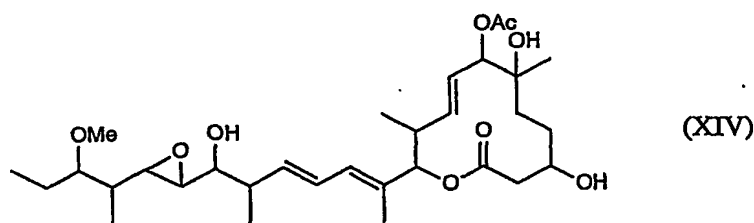
本発明の課題は、微生物の発酵産物またはその誘導体より、*in vitro* のみならず *in vivo* で有効で、しかも固形腫瘍に対しても抗腫瘍効果を有する化合物を見出すことにある。

正常細胞の癌化は、当該細胞の遺伝子に変異し、正常とは異なった遺伝子が発現することにより引き起こされると考えられている。そこで、本発明者らは、癌細胞

の遺伝子発現の変化が癌細胞の増殖抑制に繋がり得ること、即ち、例えば癌遺伝子・癌抑制遺伝子の発現を変化させることにより、あるいは細胞周期 (cell cycle) に関与する遺伝子の発現を変化させることにより、癌細胞の増殖抑制が可能であるとの推論に基づき鋭意研究を行った。本発明者らは、遺伝子発現の変化を起こす化合物、中でも特に低酸素状態での VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor: 血管内皮細胞増殖因子) 産生を抑制する化合物が、癌による血管新生を抑制し、さらには固形腫瘍に対しても抗腫瘍活性を有することを期して、種々の微生物の発酵産物およびその誘導体を低酸素刺激 U251 細胞の VEGF 産生を指標としてスクリーニングを行った。その結果、本発明者らは、in vitro において低酸素状態での VEGF 産生を抑制し、更には in vivo で固形腫瘍細胞の増殖を抑制する新規な生理活性物質、12 員環マクロライド系化合物 11107 およびその類縁体を見出した。

本発明者らは、更に鋭意研究した結果、11107 類縁体の中で、11107D の 6 位の水酸基が水素となった 6-デオキシ 11107D 及びそれを化学的に修飾した化合物 (以下、これを 6-デオキシ 11107D 誘導体と称する) が水溶液中でも安定なことを見出し、さらにこれらの誘導体が、11107D の安定な性質を受継ぐのみならず、in vivo 実験において更に強く固形腫瘍細胞の増殖を抑制することを見出し、本発明を完成した。

本発明の化合物に構造的に最も近似する先行技術としては、式 (XIV)



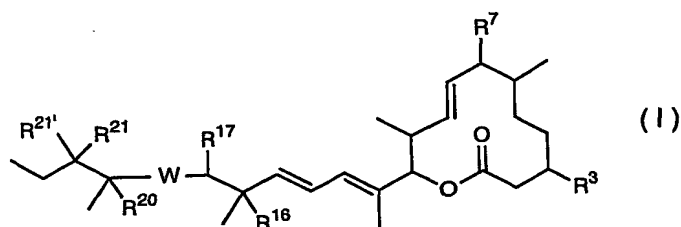
で表される FD-895 なる 12 員環マクロライド化合物 (特開平 4-352783 号公報) が挙げられる。該公報には、FD-895 が RPM-1640 培地での P388 マウス白血病細胞、L-1210 マウス白血病細胞および HL-60 ヒト白血病細胞について in vitro の細胞障害活性が開示されている (公報第 6 欄、表 2)。しかしながら、FD-895 は、P388 マウス白血病細胞を用いた in vivo 実験においては抗腫瘍活性が無効であったこと

が報告されている (Seki-Asano M. et al, J. Antibiotics, 47, 1395-1401, 1994)。

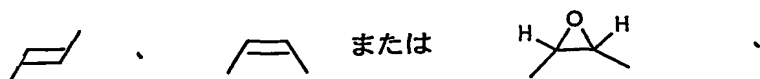
さらには、FD-895 は、後述するとおり、水溶液中では不安定であるため、投与に際し輸液と混合することが困難であると予想されることから、抗腫瘍剤として十分な資質を有しているとは言えない。

すなわち本発明は、

1. 式 (I)



[式中、W は、



R^3 、 R^7 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21} および $R^{21'}$ は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基もしくはオキシ基 (ただし、該オキシ基は、 R^3 および R^7 が結合する炭素原子と共に形成するオキシ基ならびに R^{21} および $R^{21'}$ が一緒になって結合する炭素原子と共に形成されるオキシ基に限る)、
- 3) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- 4) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキルオキシ基、
- 7) $RC(=Y)-O-$ [ここにおいて、Y は、酸素原子または硫黄原子、R は、

a) 水素原子、

~~b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、~~

c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、

d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、

e) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、

- f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
- k) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基、
- l) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
- m) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基を表す]、

8) $R^{S1}R^{S2}R^{S3}SiO-$ [ここにおいて、 R^{S1} 、 R^{S2} および R^{S3} は、同一または異な

って、

- a) C_{1-6} アルキル基または
- b) C_{6-14} アリール基を表す]、

9) ハロゲン原子、

10) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ [ここにおいて、 R^M は、

- a) 単結合、
- b) $-CO-O-$ 、
- c) $-SO_2-O-$ 、
- d) $-CS-O-$ もしくは
- e) $-CO-NR^{N3}-$ [ここにおいて、 R^{N3} は、水素原子または置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表す] (ただし、b) ないし e) は、左端の結合子が窒素原子と結合する)、

R^{N1} および R^{N2} は、同一または異な

a) 水素原子、

~~b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、~~

c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、

d) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-22} アシル基、

e) 置換基を有していても良い芳香族 C_{7-15} アシル基、

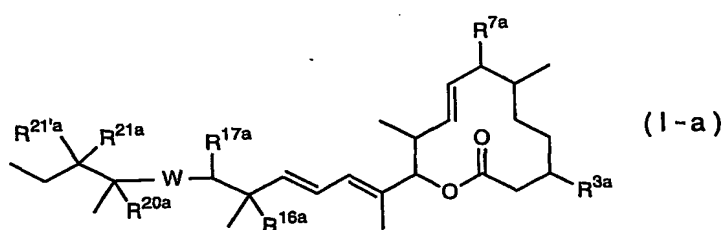
- f) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - i) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキルスルホニル基、
 - j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールスルホニル基、
 - k) R^{N1} および R^{N2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基（該 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、
 - l) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
 - m) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
 - n) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す]、
- 1 1) $R^{N4}SO_2-O-$ [ここにおいて、 R^{N4} は、
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - d) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基、
 - g) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基または
 - h) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキルオキシ基を表す]、
- 1 2) $(R^{N5}O)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N5} は、
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - ~~b) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、~~
 - c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基または

f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す],

13) $(R^{N1}R^{N2}N)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N1} および R^{N2} は、前記の意味を有する]あるいは

14) $(R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^{N5} は、前記の意味を有する]]で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物;

2. 式(I-a)



[式中、Wは、前記の意味を有し、 R^{3a} 、 R^{7a} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{20a} 、 R^{21a} および $R^{21a'}$ は、同一または異なって、

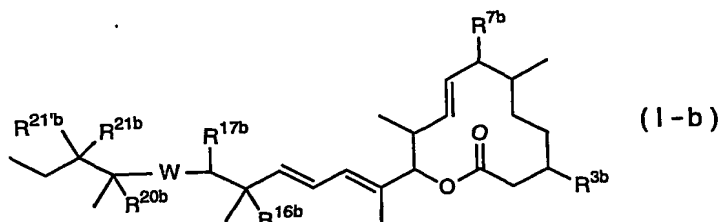
- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基もしくはオキシ基(ただし、該オキシ基は、 R^{3a} および R^{7a} が結合する炭素原子と共に形成するオキシ基ならびに R^{21a} および $R^{21a'}$ が一緒になって結合する炭素原子と共に形成されるオキシ基に限る)、
- 3) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- 4) $R^aC(=Y^a)-O-$ [ここにおいて、 Y^a は、酸素原子または硫黄原子、 R^a は、
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - ~~e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、~~
 - f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、

- i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - k) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基、
 - l) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
 - m) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基を表す]、
- 5) $R^{aS1}R^{aS2}R^{aS3}SiO-$ [ここにおいて、 R^{aS1} 、 R^{aS2} および R^{aS3} は、同一または異なって、
- a) C_{1-6} アルキル基または
 - b) C_{6-14} アリール基を表す]、
- 6) $R^{aN1}R^{aN2}N-R^{aM}-$ [ここにおいて、 R^{aM} は、
- a) $-CO-O-$ または
 - b) $-CS-O-$ 、(ただし、a) または b) は、左端の結合子が窒素原子と結合する)、
- R^{aN1} および R^{aN2} は、同一または異なって、
- a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-22} アシル基、
 - e) 置換基を有していても良い芳香族 C_{7-15} アシル基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - i) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキルスルホニル基、
 - j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールスルホニル基、
 - k) R^{aN1} および R^{aN2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基(該 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い)、

- l) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- m) 置換基を有していても良いC₃₋₁₄シクロアルキル基または
- n) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]

で表される1.に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

3. 式(I-b)



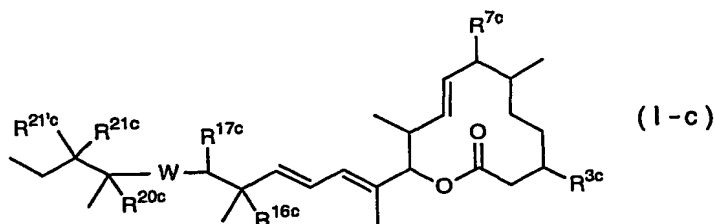
[式中、Wは、前記の意味を有し、R^{3b}、R^{7b}、R^{16b}、R^{17b}、R^{20b}、R^{21b}およびR^{21b}は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基もしくはオキシ基（ただし、該オキシ基は、R^{3b}およびR^{7b}が結合する炭素原子と共に形成するオキシ基ならびにR^{21b}およびR^{21b}が一緒になって結合する炭素原子と共に形成されるオキシ基に限る）、
- 3) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- 4) R^bC(=O)-O-[ここにおいて、R^bは、
 - a) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - e) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基、
 - ~~f) 置換基を有していても良いC₃₋₁₄シクロアルキル基または~~
 - g) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]
- 5) R^{bs1}R^{bs2}R^{bs3}SiO-[ここにおいて、R^{bs1}、R^{bs2}およびR^{bs3}は、同一または異なって、

- a) C_{1-6} アルキル基または
 b) C_{6-14} アリール基を表す]、
 6) $R^{bN1} R^{bN2} N - R^{bM} -$ [ここにおいて、 R^{bM} は、
 a) $-CO-O-$ もしくは
 b) $-CS-O-$ 、(ただし、a) または b) は、左端の結合子が窒素原子と結合する)、
 R^{bN1} および R^{bN2} は、同一または異なって、
 a) 水素原子、
 b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 c) R^{bN1} および R^{bN2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基(該 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い)、
 d) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
 e) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す]]

で表される 1. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

4. 式 (I - c)



[式中、W は、前記の意味を有し、 R^{3c} 、 R^{7c} 、 R^{16c} 、 R^{17c} 、 R^{20c} 、 R^{21c} および $R^{21'c}$ は、同一または異なって、

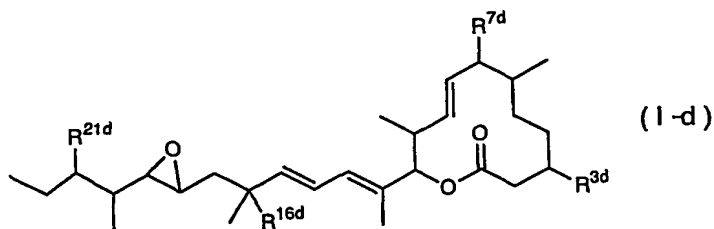
1) 水素原子、

2) 水酸基もしくはオキシ基(ただし、該オキシ基は、 R^{3c} および R^{7c} が結合する炭素原子と共に形成するオキシ基ならびに R^{21c} および $R^{21'c}$ が一緒になって結合する炭素原子と共に形成されるオキシ基に限る)、

- 3) $R^cC(=O)-O-$ [ここにおいて、 R^c は、置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基を表す]、
- 4) $R^{cs1}R^{cs2}R^{cs3}SiO-$ [ここにおいて、 R^{cs1} 、 R^{cs2} および R^{cs3} は、同一または異なって
- a) C_{1-6} アルキル基または
 - b) C_{6-14} アリール基を表す]、
- 5) $R^{cn1}R^{cn2}N-R^{cm}-$ [ここにおいて、 R^{cm} は、 $-CO-O-$ （ただし、左端の結合子が窒素原子と結合する）、
- R^{cn1} および R^{cn2} は、同一または異なって、
- a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) R^{cn1} および R^{cn2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する3ないし14員環非芳香族複素環式基（該3ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、
 - d) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
 - e) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]

で表される1. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

5. 式(I-d)



[式中、 R^{3d} および R^{16d} は、同一または異なって、

- 1) 水酸基、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、

4) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、

5) $R^dC(=O)-O-$ [ここにおいて、 R^d は、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基または
- k) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す]、

6) $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基、
- ~~i) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基または~~
- j) R^{dN1} および R^{dN2} が一緒になって結合する窒素原子と共にする3ないし14員環非芳香族複素環式基(該3ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い)を表す]、

R^{7d} および R^{21d} は、同一または異なって、

- 1) 水酸基、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、
- 5) $R^d C(=O) - O -$ [ここにおいて、 R^d は、前記の意味を有する]、
- 6) $R^{dN1} R^{dN2} N - CO - O -$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、前記の意味を有する]、
- 7) $R^{dN1} R^{dN2} N - SO_2 - O -$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、前記の意味を有する]、
- 8) $R^{dN1} R^{dN2} N - CS - O -$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、前記の意味を有する]、
- 9) $R^{dN4} - SO_2 - O -$ [ここにおいて、 R^{dN4} は、
 - a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - d) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基、
 - g) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基または
 - h) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキルオキシ基を表す]、
- 10) $(R^{dN5} O)_2 P O - O -$ [ここにおいて、 R^{dN5} は、
 - a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - ~~b) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、~~
 - c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基または

f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す]

1 1) $(R^{dN1}R^{dN2}N)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、前記の意味を有する]あるいは

1 2) $(R^{dN1}R^{dN2}N)(R^{dN5}O)PO-O-$ [ここにおいて、 R^{dN1} 、 R^{dN2} および R^{dN3} は、前記の意味を有する]]

で表される1. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

6. R^7 および/または R^{21} が、 $RC(=Y)-O-$ [ここにおいて、 Y および R は、前記の意味を有する]または $R^{N1}R^{N2}N-R^{M'}$ [ここにおいて、 $R^{M'}$ は、

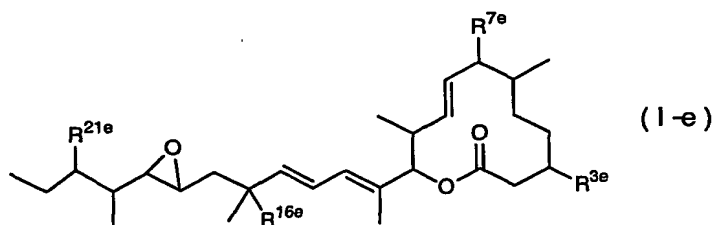
a) $-CO-O-$ もしくは

b) $-CS-O-$ 、 (ただし、a) および b) は、左端の結合子が窒素原子と結合する) 、

R^{N1} および R^{N2} は、前記の意味を有する]

で表される1. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

7. 式 (I-e)



[式中、 R^{3e} 、 R^{16e} および R^{21e} は、同一または異なって、

1) 水酸基、

2) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、

3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、

4) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、

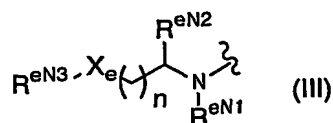
5) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-6} アシル基または

6) $R^{eN1}R^{eN2}N-CO-O-$ [ここにおいて、 R^{eN1} および R^{eN2} は、

a) 水素原子もしくは

b) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
 R^{7e} は、 $R^e-C(=Y^e)-O-$ [ここにおいて、 Y^e は、酸素原子または硫黄原子、
 R^e は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基、
- h) 式(III)



[式中、

A) n は、0ないし4の整数、

X_e は、

- i) $-CHR^{eN4}-$ 、
- ii) $-NR^{eN5}-$ 、
- iii) $-O-$ 、
- iv) $-S-$ 、
- v) $-SO-$ または
- vi) $-SO_2-$ 、

R^{eN1} は、

-
- i) 水素原子または
 - ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN2} は、

- i) 水素原子または

ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN3} および R^{eN4} は、同一または異なって、

- i) 水素原子、
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- xi) $-NR^{eN6}R^{eN7}$ [ここにおいて、 R^{eN6} および R^{eN7} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す]または
- xii) R^{eN3} および R^{eN4} が一緒になって結合する炭素原子と共に形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基（該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、

R^{eN5} は、

- i) 水素原子、
- ~~ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、~~
- iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- v) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリー

ル基、

- vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
- xi) R^{eN3} および R^{eN5} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

B)

X_e 、 n 、 R^{eN3} 、 R^{eN4} および R^{eN5} は、前記定義の基を表し、 R^{eN1} および R^{eN2} は、一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

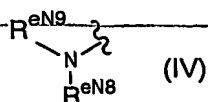
C)

X_e 、 n 、 R^{eN2} 、 R^{eN4} および R^{eN5} は、前記定義の基を表し、 R^{eN1} および R^{eN3} は、一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) あるいは

D)

X_e 、 n 、 R^{eN1} 、 R^{eN4} および R^{eN5} は、前記定義の基を表し、 R^{eN2} および R^{eN3} は、一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い)]を表すか、または

i) 式 (IV)



[式中、 R^{eN8} および R^{eN9} は、同一または異なって、

- i) 水素原子、

- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- iv) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- v) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基または
- vi) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]]]]

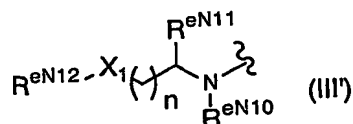
で表される 5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

8. R^{7e} および／または R^{21e} が、 $R^{e1}C(=Y^{e1})-O-$ [ここにおいて、 Y^{e1} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{e1} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-10} アリール基、
- 4) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員ヘテロアリール基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基または
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]

で表される 5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

9. R^{7e} および／または R^{21e} が、 $R^{e2}C(=Y^{e2})-O-$ [ここにおいて、 Y^{e2} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{e2} は、式 (III')]



[式中、

- A) n は、0 ないし 4 の整数、
- X_1 は、

- 1) $-\text{CHR}^{\text{eN13}}-$ 、
- 2) $-\text{NR}^{\text{eN14}}-$ 、
- 3) $-\text{O}-$ 、
- 4) $-\text{S}-$ 、
- 5) $-\text{SO}-$ または
- 6) $-\text{SO}_2-$ 、

R^{eN10} および R^{eN11} は、同一または異なって、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN12} および R^{eN13} は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- 11) $-\text{NR}^{\text{eN15}}\text{R}^{\text{eN16}}$ [ここにおいて、 R^{eN15} および R^{eN16} は、同一または異なって、水素原子もしくは置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表す] または
- 12) R^{eN12} および R^{eN13} が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素

環式基は置換基を有していても良い)、

R^{eN14} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基
- 9) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- 11) 結合する窒素原子ならびに R^{eN10} 、 R^{eN11} および R^{eN12} からなる群から選択される一種の置換基と一緒に形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) または
- 12) 結合する窒素原子ならびに R^{eN10} 、 R^{eN11} および R^{eN12} からなる群から選択される 2 種の置換基と一緒に形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) を表す) で表されるか、あるいは

~~B) n 、 X_1 、 R^{eN11} 、 R^{eN13} および R^{eN14} は、前記の意味を有し、 R^{eN10} および R^{eN12} が一緒に形成する 5 ないし 14 員環芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) を表す]]~~

で表される 5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩または

1) $-\text{CHR}^{\text{eN21}}-$ 、

2) $-\text{NR}^{\text{eN22}}-$ 、

3) $-\text{O}-$ 、

4) $-\text{S}-$ 、

5) $-\text{SO}-$ または

6) $-\text{SO}_2-$ 、

R^{eN19} は、

1) 水素原子または

2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN20} は、

1) 水素原子、

2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または

4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

R^{eN21} は、

1) 水素原子、

2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、

4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、

5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、

6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、

8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、

~~9) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、~~

10) $-\text{NR}^{\text{eN23}}\text{R}^{\text{eN24}}$ [ここにおいて、 R^{eN23} および R^{eN24} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} ア

ルキル基を表す]または

- 1) 1)置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、

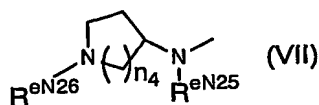
R^{eN22} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基または

- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]

で表される5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

13. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e5}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e5} は、式(VII)



[式中、 n_4 は、1または2、

R^{eN25} は、

1) 水素原子または

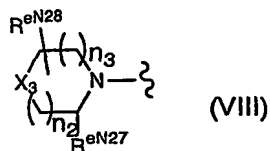
2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN26} は、

1) 水素原子または

2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基を表す]]で表される5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物;

14. R^{7c} および/またはR^{21c}が、R⁶⁶CO-O-[ここにおいて、R⁶⁶は、式(VIII)



[式中、n₂およびn₃は、同一または異なって、0ないし4の整数、
X₃は、

- 1) -CHR^{eN29}-,
- 2) -NR^{eN30}-,
- 3) -O-,
- 4) -S-,
- 5) -SO-または
- 6) -SO₂-,

R^{eN27}は、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、

R^{eN28}は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基または
- 4) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、

R^{eN29}は、

- 1) 水素原子、
- ~~2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、~~
- 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルコキシ基、
- 5) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

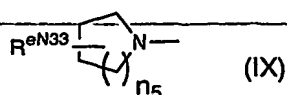
- 6) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 7) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 8) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- 11) $-NR^{eN31}R^{eN32}$ [ここにおいて、 R^{eN31} および R^{eN32} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表すか、結合する窒素原子と一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を形成する]または

- 12) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、

R^{eN30} は

- 1) 水素原子、
 - 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
 - 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - 4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - 6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
 - 7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
 - 8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]で
- 表される5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

15. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e7}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e7} は、式 (IX)



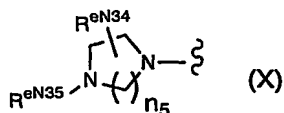
[式中、 n_5 は、1ないし3の整数、

R^{eN33} は、

- 1) アミノ基、
- 2) 置換基を有していても良いアミノ基、
- 3) 置換基を有していても良いピロリジン-1-イル基、
- 4) 置換基を有していても良いペリジン-1-イル基または
- 5) 置換基を有していても良いモルホリン-4-イル基を表す]]で表される5.

に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

16. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e8}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e8} は、式 (X)



[式中、 n_5 は、1 ないし 3 の整数、

R^{eN34} は、

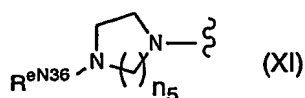
- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

R^{eN35} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い 3 ないし 8 員環非芳香族複素環式基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い 5 員環ないし 14 員環ヘテロアラルキル基または
- 9) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基を表す]]で表され

る5.に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

17. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e9}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e9} は、式 (XI)



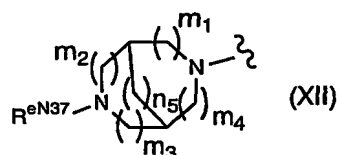
[式中、 n_5 は、1ないし3の整数、

R^{eN36} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 4) 置換されていても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 5) 置換されていても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 6) 置換されていても良いピリジル基または

7) 置換されていても良いテトラヒドロピラニル基を表す]]で表される5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

18. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e10}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e10} は、式(XII)



[式中、 m_1 、 m_2 、 m_3 および m_4 は、同一または異なって、0または1、

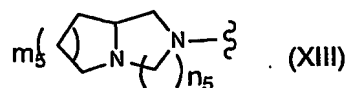
n_5 は、1ないし3の整数、

R^{eN37} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

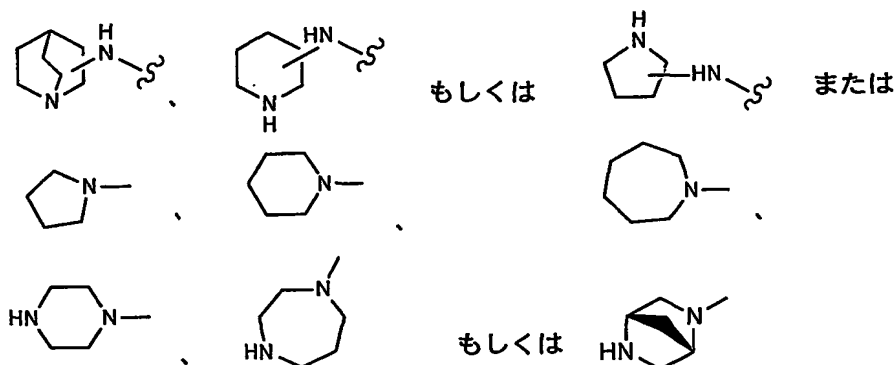
10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]で表される5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

19. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e11}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e11} は、式 (XIII)




[式中、 m_5 は1ないし3の整数、 n_5 は2または3を表す]]で表される5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；


20. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e12}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e12} は、環上に置換基を有していても良い、

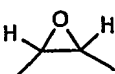



で表される基である] で表される5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；


21. R^{16} が水酸基である1. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；


22. ①W は、, R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

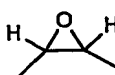
②W は、, R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、


③W は、、 R^3 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

④W は、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にになってオキシ基を形成し、 R^3 、 R^{16} および R^{20} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} は水素原子である化合物、

⑤W は、、 R^3 、 R^{16} 、 R^{20} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

⑥W は、、 R^3 、 R^7 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

⑦W は、、 R^3 、 R^{17} 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物または

⑧W は、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にになってオキシ基を形成し、 R^3 および R^{16} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および R^{20} は水素原子である

1. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；

23. (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物18)、(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物19)、(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメ

チルー7-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物21)、(8E, 12E, 14E)-7-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物24)、(8E, 12E, 14E)-7-(N-(3-(N', N'-ジメチルアミノ)プロピル)-N-メチルカルバモイロキシ)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物27)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー7-((ピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物28)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー7-(N-メチルーN-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物29)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-7-((4-イソプロピルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物39)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-7-((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物40)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチルー7-((4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物42)、(8E, 12E, 14E)-7-((4-エチルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリ

ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物43)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-7-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物44)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-7-(((1S, 4S)-5-イソプロピル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物49)、(8E, 12E, 14E)-7-(N-(2-(N', N'-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルカルバモイロキシ)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物50)、(8E, 12E, 14E)-7-(N-(2-(N', N'-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイロキシ)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物51) または (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物55) である1. 記載の化合物;

24. (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(N-メチル-N-(1-メチルピペラジン-4-イル)カルバモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12,

~~14-トリエン-11-オリド (化合物29)、(8E, 12E, 14E)-3,~~

16, 21-トリヒドロキシ-7-((4-イソプロピルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物39)、

(8E, 12E, 14E) - 7 - ((4-エチルホモピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサー-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物43)、(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-7 - ((4-イソプロピルピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサー-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物44) または (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7 - ((1S, 4S) - 5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリコサー-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物55) である1. に記載の化合物;

25. 1. から24. のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬;

26. 1. から24. のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物;

27. 遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤としての25. に記載の医薬;

28. VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての25. に記載の医薬;

29. 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての25. に記載の医薬;

30. 血管新生阻害剤としての25. に記載の医薬;

31. 抗腫瘍剤としての25. に記載の医薬;

~~32. 血管腫治療剤としての25. に記載の医薬;~~

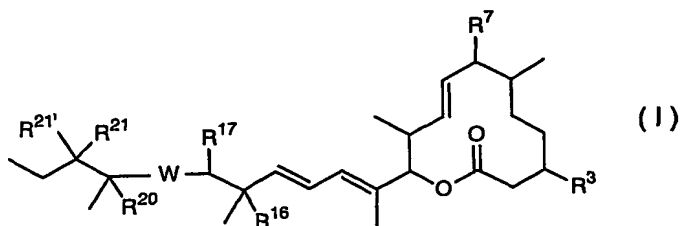
33. 癌転移抑制剤としての25. に記載の医薬;

34. 網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤としての25. に記載の医薬;


35. 炎症性疾患治療剤としての25.に記載の医薬；
36. 変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤としての25.に記載の医薬；
37. アテローム性動脈硬化症治療剤としての25.に記載の医薬；
38. 固形腫瘍治療剤としての25.に記載の医薬；
39. 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍細胞、乳癌、前立腺癌、卵巢癌細胞、大腸癌またはメラノーマである38.に記載の医薬；
40. 白血病治療剤としての25.に記載の医薬；
41. 遺伝子発現制御に基づく抗腫瘍剤としての25.に記載の医薬；
42. VEGF産生抑制作用に基づく抗腫瘍剤としての25.に記載の医薬；
43. 血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としての25.に記載の医薬；
44. 25.に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して遺伝子発現制御が有効な疾患を予防・治療する方法；
45. 25.に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与してVEGF産生抑制作用が有効な疾患を予防・治療する方法；
46. 25.に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；
47. 1.から24.のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用；
48. 1.から24.のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、VEGF産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用；
49. 1.から24.のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、血管新生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用；
50. 1.から24.のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、固形腫瘍に対する予防・治療剤の製造のため


めの使用；

51. ストレプトマイセス (*Streptomyces*) 属に属し、式 (I)



において、

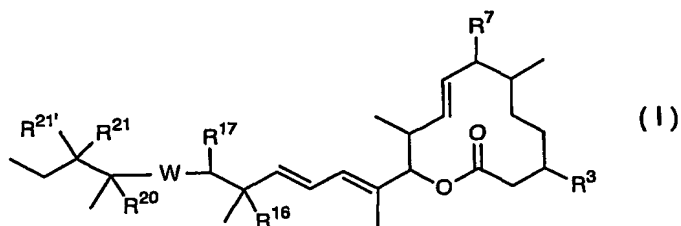
①W は、、 R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物または

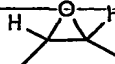
②W は、、 R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物


を生産する能力を有する微生物を培養し、培養物から上記①または②の化合物（以下、6-デオキシ11107化合物という。）を採取することを特徴とする6-デオキシ11107化合物の製造法；


52. 51. に記載の6-デオキシ11107化合物を生産する能力を有するストレプトマイセス・エスピー (*Streptomyces* sp.) A-1543株 (FERM BP-8442)；


53. 式 (I)





において、①W は、、 R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物（以下、6-デオキシ11107Bという。）の


③W は、、 R^3 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

④W は、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にあってオキシ基を形成し、 R^3 、 R^{16} および R^{20} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} は水素原子である化合物、

⑤W は、、 R^3 、 R^{16} 、 R^{20} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

⑥W は、、 R^3 、 R^7 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

⑦W は、、 R^3 、 R^{17} 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物および

⑧W は、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にあってオキシ基を形成し、 R^3 および R^{16} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および R^{20} は水素原子である化合物（以下、これらを 6-デオキシ化合物という。）への生物学的変換方法による 6-デオキシ化合物の製造方法であって、

1) 前記生物学的変換を行いうるものであって、かつ細菌に属する微生物から選ばれる菌株の培養液またはその培養菌体の調製物の存在下で、6-デオキシ 111 07B をインキュベーション処理する工程 および

2) インキュベーション処理液から 6-デオキシ化合物を採取する工程

を含んでなる方法；

54. 細菌に属する微生物が A-1544 株 (FERM BP-8446) または A-1545 株 (FERM BP-8447) である 53. に記載の方法 およ

び

55. 6-デオキシ11107Bを6-デオキシ化合物へ変換する能力を有するA-1544株(FERM BP-8446)またはA-1545株(FERM BP-8447)に関する。

以下、本明細書において記載された各種の用語・記号等について説明する。

本明細書においては、本発明に係る化合物の化学式は、便宜の上から平面化学式で記載されているが、化学式から導かれる一定の異性体を含むことができる。本発明は、当該化合物の構造上存在する総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含むことができ、本発明は、便宜上の化学式の記載に限定されるものではなく、前記のいずれか一方の異性体、その混合物を含むことができる。従って、本発明の化合物は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、光学活性体およびラセミ体が存在するが、本発明においては、いずれも含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが、同様に一種類の結晶形にのみ限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは複数の結晶形の混合物であってもよい。本発明の式(I)の化合物またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本発明に含まれる。本発明の式(I)の化合物が生体内で分解されて生じる代謝物および本発明の式(I)の化合物またはその塩のプロドラッグも本発明に包含される。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が好ましく、中でも例えばフッ素原子、塩素原子等が好ましい。

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキル基」とは、炭素数が1ないし22個の直鎖または分枝状アルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジ

メチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基等があげられ、好ましくは炭素数が1ないし6個の直鎖または分枝状アルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基等が挙げられ、中でも例えばメチル基、エチル基、プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、tert-ブチル基等が好ましい。

本願明細書において用いる「不飽和 C_{2-22} アルキル基」とは、炭素数2ないし22個の直鎖または分枝状アルケニル基、あるいは炭素数が2ないし22個の直鎖または分枝状アルキニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 5-ヘキサジエニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジインイル基、1, 5-ヘキサジインイル基等が挙げられ、好ましくは炭素数2ないし10個の直鎖または分枝状アルケニル基あるいは炭素数が2ないし10個の直鎖または分枝状アルキニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{6-14} アリール基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基を意味し、単環式基、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。例えばフェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フル

オレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等があげられ、好ましくは例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。

本願明細書における「5ないし14員環ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5ないし14員芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、含窒素芳香族複素環式基としては、例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基等；含硫黄芳香族複素環式基としては、例えばチエニル基、ベンゾチエニル基等；含酸素芳香族複素環式基としては、例えばフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基等；2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としては、例えばチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等があげられ、好ましくは、例えばチエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基等である。

本願明細書において用いる「3ないし14員環非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでいても良い、単環式、二環式または三環式の3ないし14員環非芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、例えばアジリジニル基、アゼチジル基、ピロリジニ

ル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホリル基、チオモルホリル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、2, 5-ジアザビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、2, 5-ジアザビスシクロ[2. 2. 2]オクチル基、3, 8-ジアザビスシクロ[3. 2. 1]オクチル基、1, 4-ジアザビスシクロ[4. 3. 0]ノニル基、キヌクリル基、テトラヒドロフラン-イル基、テトラヒドロチオフェン-イル基等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環等から誘導される基）も含まれる。

本願明細書において用いる「C₇₋₂₂ アラルキル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂ アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「C₆₋₁₄ アリール基」で置換された基を意味し、具体的には、例えばベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等があげられ、好ましくは炭素数7ないし10個のアラルキル基であり、例えばベンジル基、フェネチル基等である。

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアラルキル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂ アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「5ないし14員環ヘテロアリール基」で置換された基を意味し、具体的には例えばチエニルメチル基、フリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリダジルメチル基、ピリミジルメチル基、ピラジルメチル基等があげられ、好ましくは例えばチエニルメチル基、フリルメチル基、ピリジルメチル基等である。

本願明細書において用いる「C₃₋₁₄ シクロアルキル基」とは、3ないし14個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、好適な基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられ、好ましくは例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等である。

本願明細書において用いる「C₄₋₉ シクロアルキルアルキル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂ アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「C₃₋₁₄ シクロアルキ

ル基」で置換された基を意味し、具体的には例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等があげられ、好ましくは例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルコキシ基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、好適な基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられ、好ましくは例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*iso*-ブトキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「不飽和 C_{2-22} アルコキシ基」とは、前記定義の「不飽和 C_{2-22} アルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味する。好適な基としては、例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサジエニルオキシ基、1, 5-ヘキサジエニルオキシ基、プロパルギルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばアリロキシ基、プロパルギルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「 C_{6-14} アリールオキシ基」とは、前記定義の「 C_{6-14}

アリール基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には、例えばフェニルオキシ基、インデニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基、インダセニルオキシ基、アセナフチルオキシ基、フルオレニルオキシ基、フェナレニルオキシ基、フェナントレニルオキシ基、アントラセニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「C₇₋₂₂アラルキルオキシ基」とは、前記定義の「C₇₋₂₂アラルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばベンジルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基」とは、前記定義の「5ないし14員環ヘテロアラルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には、例えばチエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリダジルメチルオキシ基、ピリミジルメチルオキシ基、ピラジルメチルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばチエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基」とは、前記定義の「5ないし14員環ヘテロアリール基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には、例えばピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピラジニルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、ベンゾトリアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、ベンツイミダゾリルオキシ基、インドリルオキシ基、イソインドリルオキシ基、インドリジニルオキシ基、プリニルオキシ基、インダゾリルオキシ基、キノリルオキシ基、イソキノリルオキシ基、キノリジニルオキシ基、フタラジニルオキシ基、ナフチリジニルオキシ基、キノキサリルオキシ基、キナゾリニルオキシ基、シンノリニルオキシ基、プテリジニルオキシ基、イミダゾトリアジニルオキシ基、ピラジノピリダジニルオキシ基、アクリジニルオキシ基、フェ

ナントリジニルオキシ基、カルバゾリルオキシ基、カルバゾリニルオキシ基、ペリミジニルオキシ基、フェナントロリニルオキシ基、フェナシニルオキシ基、イミダゾピリジニルオキシ基、イミダゾピリミジニルオキシ基、ピラゾロピリジニルオキシ基、ピラゾロピリジニルオキシ基、チエニルオキシ基、ベンゾチエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピラニルオキシ基、シクロペンタピラニルオキシ基、ベンゾフリルオキシ基、イソベンゾフリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、ベンゾチアゾリルオキシ基、ベンズチアジアゾリルオキシ基、フェノチアジニルオキシ基、イソキサゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、フェノキサジニルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソキサゾイルオキシ基、ベンゾオキサゾリルオキシ基、オキサジアゾリルオキシ基、ピラゾロオキサゾリルオキシ基、イミダゾチアゾリルオキシ基、チエノフラニルオキシ基、フロピロリルオキシ基、ピリドオキサジニルオキシ基等があげられ、好ましくは、例えばチエニルオキシ基、ピリジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピラジニルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「脂肪族 C_{2-22} アシル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」、「不飽和 C_{2-22} アルキル基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、*iso*-ブチリル基、バレリル基、*iso*-バレリル基、ピパロイル基、カプロイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、アラキドイル基、アクリロイル基、プロピオール基、クロトニル基、*iso*-クロトニル基、オレイノル基、リノレノイル基等があげられ、好ましくは炭素数2ないし6個の脂肪族アシル基であり、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、*iso*-ブチリル基、アクリロイル基等である。

本願明細書において用いる「芳香族 C_{7-15} アシル基」とは、前記定義の「 C_{6-14} アリール基」または「5ないし14員環ヘテロアリール基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばベンゾイル基、~~1-ナフトイル基、2-ナフトイル基、ピコリノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基、フロイル基、チオフェンカルボニル基等が挙げられ、好ましくは例えばベンゾイル基、ピコリノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基等である。~~

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルキルスルホニル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」が結合したスルホニル基を意味し、具体的には、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、 n -プロピルスルホニル基、 i so-プロピルスルホニル基等が挙げられ、好ましくは例えばメチルスルホニル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{6-14} アリールスルホニル基」とは、前記定義の「 C_{6-14} アリール基」が結合したスルホニル基を意味し、具体的には、例えばベンゼンスルホニル基、1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基等が挙げられ、好ましくは例えばベンゼンスルホニル基等である。

本願明細書において用いる「脂肪族 C_{2-22} アシロキシ基」とは、前記定義の「脂肪族 C_{2-22} アシル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、アクリルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「 C_{2-22} アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルコキシ基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 n -プロポキシカルボニル基、 i so-プロポキシカルボニル基、 n -ブトキシカルボニル基、 i so-ブトキシカルボニル基、 sec -ブトキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくは例えばエトキシカルボニル基、 i so-プロポキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基等である。

本願明細書において用いる「不飽和 C_{3-22} アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の「不飽和 C_{2-22} アルコキシ基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばビニロキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、プロパルギルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくは例えばアリロキシカルボニル基等である。

本願明細書において用いる「 C_{1-22} アルキルチオ基」とは、前記定義の「 C_{1-22} アルキル基」において、その末端に硫黄原子が結合した基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、 n -プロピルチオ基、 i so-プロピルチオ基等が挙げられ、

好ましくは例えばメチルチオ基、エチルチオ基等である。

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルスルフィニル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、その末端にスルフィニル基が結合した基を意味し、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、i s o-プロピルスルフィニル基等があげられる。挙げられ、好ましくは例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等である。

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルスルホニルオキシ基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキルスルホニル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、例えばメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、n-プロピルスルホニルオキシ基、i s o-プロピルスルホニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは例えばメチルスルホニルオキシ基等である。

本願明細書において用いる「置換基を有していても良い」の置換基とは、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) ニトロソ基、
- (6) シアノ基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) ヒドロキシスルホニル基、
- (9) アミノ基、
- (10) C₁₋₂₂アルキル基

(例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、i s o-ブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基等)、

~~(11) 不飽和C₂₋₂₂アルキル基~~

(例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等)、

(12) C₆₋₁₄アリール基

(例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等)、

(13) 5ないし14員環ヘテロアリール基

(例えばチエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基等)、

(14) 3ないし14員環非芳香族複素環式基

(例えばアジリジニル基、アゼチジル基、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペリジル基、ホモピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホルル基、チオモルホルル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、キヌクリジル基等)

(15) C₃₋₁₄シクロアルキル基 (例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基)

(16) C₁₋₂₂アルコキシ基

(例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等)、

(17) 不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基

(例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等)

(18) C₆₋₁₄アリールオキシ基

(例えばフェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等)、

(19) C₇₋₂₂アラルキルオキシ基

(例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等)

(20) 5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基

(例えばチエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ

基、ピリダジルメチルオキシ基、ピリミジルメチルオキシ基、ピラジルメチルオキシ基等)

(21) 5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基

(例えばチエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジルオキシ基、ピリミジルオキシ基、ピラジルオキシ基等)、

(22) 脂肪族 C_{2-22} アシル基

(例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、*iso*-ブチリル基、バレリル基、*iso*-バレリル基、ピバリル基、カプロイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、アラキドイル基、アクリル基、プロピオル基、クロトニル基、*iso*-クロトニル基、オレイノル基、リノレノイル基等)、

(23) 芳香族 C_{7-15} アシル基

(例えばベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基等)、

(24) 脂肪族 C_{2-22} アシロキシ基

(例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、アクリルオキシ基等)、

(25) C_{2-22} アルコキシカルボニル基

(例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*iso*-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等)

(26) 不飽和 C_{3-22} アルコキシカルボニル基

(例えばビニロキシカルボニル基、アリロキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、プロパルギルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基)、

~~(27) C_{1-22} アルキルチオ基~~

(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基等)、

(28) C_{1-22} アルキルスルフィニル基

(例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*i*s*o*-プロピルスルフィニル基等)、

(29) C_{1-22} アルキルスルホニル基

(例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i*s*o*-プロピルスルホニル基等)、

(30) C_{6-14} アリールスルホニル基

(例えばベンゼンスルホニル基、1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基等)、

(31) C_{1-22} アルキルスルホニルオキシ基

(例えばメチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、*n*-プロピルスルホニルオキシ基、*i*s*o*-プロピルスルホニルオキシ基等)、

(32) カルバモイル基、

(33) ホルミル基等から選ばれる1個以上の基が挙げられ、好ましくは例えばアミノ基、 C_{1-22} アルキル基、不飽和 C_{2-22} アルキル基、 C_{6-14} アリール基、5ないし14員環ヘテロアリール基、3ないし14員環非芳香族複素環式基、 C_{3-14} シクロアルキル基等であり、中でも例えばアミノ基、 C_{1-22} アルキル基、3ないし14員環非芳香族複素環式基、 C_{3-14} シクロアルキル基等が1ないし2個置換することが好ましい。また、「置換基を有していても良い」における当該置換基としてあげた前記(9)アミノ基および(31)カルバモイル基は、さらに、1ないし2個の C_{1-22} アルキル基、不飽和 C_{2-22} アルキル基または C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい。

次に、本発明の式(I)の化合物について説明する。

式(I)の化合物は、低酸素条件下でのVEGF産生を抑制し、更には*in vivo*において、固形腫瘍細胞の増殖抑制作用を有し、かつ、著しい体重減少を伴わない用量で有効に作用するが、前記の式(I-a)の化合物が好ましく、中でも式(I-b)の化合物がより好ましく、特に式(I-c)の化合物が好適である。さらには、 R^{16} が水酸基である式(I)の化合物は、水溶液中での安定性が特に優れる化合物である。

式(I)の化合物は、3位、7位、16位および21位に存在する官能基(例え

ば水酸基等)を公知の変換反応を利用して製造されるため、3位、7位、16位および21位には、同様の置換基を導入することができる。7位側鎖および/または21位側鎖を構造的な特徴とするため、より好適な化合物群は、式(I-d)の化合物として、定義することができる。また、式(I-d)の化合物は勿論のこと、式(I)の化合物において、R²¹が結合する炭素原子と一緒にオキシ基を形成する化合物も良好な活性を有する化合物群である。式(I-d)の化合物中、より好ましい化合物の詳細な態様は、前記の「7.」ないし「20.」の発明の化合物を例示することができる。

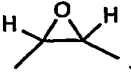
以下に、式(I)の化合物中、好適な化合物例について説明するが、後述する実施例化合物を含めて、好適な化合物群は、例えば(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物18)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物19)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物21)、(8E, 12E, 14E)-7-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物24)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(N-メチル-N-(3-(N', N'-ジメチルアミノ)プロピル)カルバモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(化合物27)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル

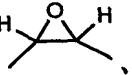
-7- ((ピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリ
 コサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物28)、(8E, 12
 E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-
 ペンタメチル-7-(N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル) カル
 バモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-1
 1-オリド (化合物29)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒ
 ドロキシ-7-((4-イソプロピルホモピペラジン-1-イル) カルボニル) オ
 キシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコ
 サ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物39)、(8E, 12E,
 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-7-((4-(4-ヒドロキシピペ
 リジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) オキシ-6, 10, 12,
 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-ト
 リエン-11-オリド (化合物40)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 2
 1-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-
 (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) オキシ-18, 1
 9-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物42)、
 (8E, 12E, 14E)-7-((4-エチルホモピペラジン-1-イル) カル
 ボニル) オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20
 -ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-1
 1-オリド (化合物43)、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒ
 ドロキシ-7-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ
 -6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-
 8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物44)、(8E, 12E, 14
 E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-7-(((1S, 4S)-5-イソプロ
 ピル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) カルボニル)
 オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリ
 コサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物49)、(8E, 12E,
 14E)-7-(N-(2-(N', N'-ジメチルアミノ) エチル)-N-メチ

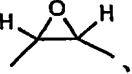
ルカルバモイロキシ) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物50)、(8E, 12E, 14E)-7-(N-(2-(N', N'-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイロキシ)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物51) または (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物55) 等であり、中でも、例えば化合物29、化合物39、化合物43、化合物44および化合物55等がより好適である。

次に、本発明の式(I)の化合物の製造方法について説明する。

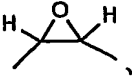
式(I)の化合物は、生理活性物質6-デオキシ11107化合物[式(I)に


において、①Wは、、R³およびR²¹は水酸基、R⁷はアセトキシ基、R¹⁶、R¹⁷、R²⁰およびR^{21'}は水素原子である化合物(6-デオキシ11107B)、


③Wは、、R³、R¹⁶およびR²¹は水酸基、R⁷はアセトキシ基、R¹⁷、R²⁰およびR^{21'}は水素原子である化合物(6-デオキシ11107D)もしくは


⑦Wは、、R³、R¹⁷、R¹⁶およびR²¹は水酸基、R⁷はアセトキシ基、R²⁰およびR^{21'}は水素原子である化合物]を産生する能力を有するストレプトミセス属に属する菌株を好氣的条件下で培養し、菌体および培養液中から採取し、得られる

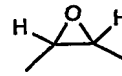
6-デオキシ11107化合物または式(I)において、

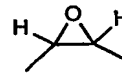
①Wは、、R³およびR²¹は水酸基、R⁷はアセトキシ基、R¹⁶、R¹⁷、R²⁰およびR^{21'}は水素原子である化合物(以下、6-デオキシ11107Bという。)

に生物学的変換方法を施して得られる、②Wは、、 R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

④Wは、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にあってオキシ基を形成し、 R^3 、 R^{16} および R^{20} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} は水素原子である化合物、

⑤Wは、、 R^3 、 R^{16} 、 R^{20} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

⑥Wは、、 R^3 、 R^7 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物および

⑧Wは、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にあってオキシ基を形成し、 R^3 および R^{16} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および R^{20} は水素原子である化合物（以下、これらを6-デオキシ化合物という。）を鍵化合物として、定法による化学的修飾を適宜行うことにより、製造することができる。

本発明について、以下に、6-デオキシ11107化合物の発酵生産、微生物変換反応による6-デオキシ化合物の生産および有機合成による活性物質の修飾について詳細に説明する。

第1に、6-デオキシ11107化合物の製造方法を説明する。

本発明の生理活性物質6-デオキシ11107D化合物となる6-デオキシ11107化合物（特に6-デオキシ11107B）は、微生物を用いて発酵生産することができる。

6-デオキシ11107化合物の生産に使用される微生物は6-デオキシ11107化合物を生産する能力を有する菌株であれば、どのようなものでも使用できる。例えば、11107B類縁体を生産する能力を有する土壌分離株または公知の

菌株から、変異源として例えば紫外線あるいはN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (NTG) 等の変異誘起剤を用いる通常の変異処理、あるいは相同組換による遺伝子破壊等の方法によって6-デオキシ11107Bを生産する菌株を得ることができる。

6-デオキシ11107化合物を生産するために使用する微生物としては、次の寄託菌株を例示することができる。当該菌株は日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) に国際寄託されている。即ち、*Streptomyces* sp. Mer-11107は、平成12年12月19日付でFERM P-18144として日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番3号在の工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託され、さらに平成13年11月27日付で日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) において、これを国際寄託 FERM BP-7812 に移管された。

6-デオキシ11107化合物を製造するための菌株は、ストレプトミセス属に属し、6-デオキシ11107化合物を産生する能力を有するものであれば、これらの菌株の変異体を含め特に制限はないが、上記の菌株の他には、例えば *Streptomyces* sp. A-1543等を例示することができる。この菌種は平成14年7月23日付で日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センターにFERM P-18942として寄託され、さらに平成15年7月28日付で日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) において、国際寄託FERM BP-8442に移管された。

次に、6-デオキシ11107化合物の製造において、1. 分離された生産菌株の性状、2. 生産菌の培養法および3. 活性物質の精製法について詳細に説明する。

1. 分離された生産菌株の性状

本発明に使用する菌株として、ストレプトミセス属に属し、6-デオキシ11107化合物を生産する能力を有する菌種はいずれも使用可能であると期待される

が、代表的な菌株として、本発明者らが Mer-11107 菌株と番号を付した菌株およびこの菌株の変異株である A-1543 等が挙げられる。これらの菌株の菌学的性状は次の通りである。

(1). 形態

本菌株は基生菌糸より螺旋状 (Spirales) の気中菌糸を伸長する。成熟した気中菌糸の先に 10~20 個程度の円筒形の孢子からなる孢子鎖を形成する。孢子の大きさは $0.7 \times 1.0 \mu\text{m}$ 位で、孢子の表面は平滑 (smooth) で、孢子のう、菌核、鞭毛等の特殊な器官は認められない。

(2). 各種培地における生育状態

各種培地上で 28℃、2 週間培養後の本菌株の培養性状を以下に示す。色調の記載はトレズナー (Tresner) のカラー・ホイールズ (Color wheels) に従い、色名と括弧内に示す符号で表示する。

1) イースト・麦芽寒天培地

本菌株の生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子 (Light gray ; d) を形成する。培養裏面は Light melon yellow (3ea) である。溶解性色素の産生は認められない。

2) オートミール寒天培地

本菌株の生育は中程度で、その表面に気中菌糸を僅かに着生し、灰色の孢子 (Gray ; g) を形成する。培養裏面は Nude tan (4gc) または Putty (1 1/2 ec) である。溶解性色素の産生は認められない。

3) スターチ・無機塩寒天培地

本菌株の生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子 (Gray ; e) を形成する。培養裏面は Fawn (4ig) または Gray (g) である。溶解性色素の産生は認められない。

4) グリセリン・アスパラギン寒天培地

本菌株の生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子 (White ; a) を形成する。培養裏面は Pearl pink (3ca) である。溶解性色素の産生は認められない。

5) ペプトン・イースト・鉄寒天培地

本菌株の生育は悪く、その表面に気中菌糸を着生しない。培養裏面は Light melon yellow (3ea) である。溶解性色素の産生は認められない。

6) チロシン寒天培地

本菌株の生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子 (White ; a) を形成する。培養裏面は Pearl pink (3ca) である。溶解性色素の産生は認められない。

(3). 各種炭素源の同化性

ブリードハム・ゴトリーブ寒天培地に各種の炭素源を加えた培地上での、28℃、培養 2 週間後の本菌株の生育状況を以下に示す。

1) L-アラビノース	±
2) D-キシロース	±
3) D-グルコース	+
4) D-フルクトース	+
5) シュークロース	+
6) イノシトール	+
7) L-ラムノース	-
8) D-マンニトール	+
9) D-ラフィノース	+

(+は同化する、±は多少同化する、-は殆ど同化しない。)

(4). 生理学的諸性質

本菌株の生理学的諸性質は以下の通りである。

(a) 生育温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養)	12℃～37℃
(b) 最適温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2 週間培養)	21℃～33℃
(c) ゼラチンの液化 (グルコース・ペプトン・ゼラチン培地)	陰性
(d) ミルクの凝固 (スキムミルク培地)	陰性
(e) ミルクのペプトン化 (スキムミルク培地)	陰性
(f) スターチの加水分解 (スターチ・無機塩寒天培地)	陽性
(g) メラニン様色素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地)	陰性
(チロシン培地)	陰性

(h) 硫化水素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) 陰性

(i) 硝酸塩の還元 (0.1%硝酸カリ含有ブロス) 陰性

(j) 食塩への耐性 (イースト・麦芽寒天培地、2週間培養)

食塩含有量 4%以下で生育

(5). 菌体成分

本菌の細胞壁から LL-ジアミノピメリン酸が検出された。

2. 生産菌の培養法

本発明の 6-デオキシ 11107 化合物は、上記菌株を栄養源培地に接種し、好氣的に培養することにより製造することができる。6-デオキシ 11107 化合物の生産菌株としては、ストレプトミセス属に属し、6-デオキシ 11107 化合物を生産する能力を有するものであれば、上記菌株に限らず全て本発明に利用できる。

上記微生物の培養方法は、原則的には一般微生物の培養方法に準ずるが、通常は液体培養による振とう培養、通気攪拌培養等の好氣的条件下で実施するのが好ましい。培養に用いられる培地としては、ストレプトミセス属に属する微生物が利用できる栄養源を含有すればよく、各種の合成、半合成培地、天然培地等いずれも利用可能である。培地組成としては、炭素源として、例えばグルコース、シュクロース、フルクトース、グリセリン、デキストリン、澱粉、糖蜜、大豆油等を単独または組み合わせて用いることができる。窒素源として、例えばファーマメディア、ペプトン、肉エキス、大豆粉、カゼイン、アミノ酸、酵母エキス、尿素等の有機窒素源、例えば硝酸ナトリウム、硫酸アンモニウム等の無機窒素源を単独または組み合わせて用いることができる。その他例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化コバルト等の塩類、重金属塩類、ビタミン B 及びビオチン等のビタミン類も必要に応じ添加使用することができる。なお、培養中発泡が著しい場合には、各種消泡剤を適宜培地中に添加することもできる。消泡剤の添加にあたっては、目的物質の生産に悪影響を与えない濃度とする必要があり、例えば使用濃度としては 0.05%以下が望ましい。

培養条件は、該菌株が良好に生育して上記物質を生産し得る範囲内で適宜選択す

ることができる。培地の pH は、例えば 5～9 程度、通常中性付近とするのが望ましい。培養温度は、通常 20～40℃、好ましくは 23～35℃に保つのがよい。培養日数は 2～8 日程度で、通常 3～5 日程度である。上述した各種の培養条件は、使用微生物の種類や特性、外部条件等に応じて適宜変更でき、最適条件を選択できるのはいうまでもない。培養液中に蓄積された本発明の 6-デオキシ 11107 化合物は、その性状を利用した通常の分離手段、例えば溶媒抽出法、吸着樹脂法等により回収可能である。

3. 活性物質の精製法

培養終了後、培養液から 6-デオキシ 11107 化合物を採取するためには、一般に微生物代謝産物をその培養液から単離するために用いられる分離、精製の方法が利用できる。例えばメタノール、エタノール、ブタノール、酢酸エチル、クロロホルム等を用いた有機溶媒抽出、各種のイオン交換クロマトグラフィー、セファデックス LH-20 等を用いたゲル濾過クロマトグラフィー、活性炭、シリカゲル等による吸着クロマトグラフィーもしくは薄層クロマトグラフィーによる吸脱着処理、あるいは逆相カラム等を用いた高速液体クロマトグラフィー等の公知のあらゆる方法がこれにあたる。また、精製方法は、ここに示した方法に特に限定されるものではない。

これらの方法を単独あるいは任意の順序に組み合わせ、また反復して用いることにより、6-デオキシ 11107 化合物を単離・精製することができる。

第 2 に、微生物変換反応による 6-デオキシ化合物の生産方法について説明する。

1. 6-デオキシ化合物を微生物変換により生産する微生物

本発明の 6-デオキシ化合物は、上記のようにして得られた 6-デオキシ 11107 化合物（特に、6-デオキシ 11107 B）の 16 位の水素原子を微生物変換により水酸化して得ることができる。

----- 6-デオキシ化合物の生産に使用される微生物は、6-デオキシ 11107 化合物（特に、6-デオキシ 11107 B）の 16 位の水素原子を水酸化し、本発明の 6-デオキシ 11107 D 化合物へ変換する能力を有する菌株であれば、どのようなものでも使用できる。このような微生物の代表的な例として、本発明者らが、土

壤中より分離して得たA-1544株およびA-1545株を挙げることができる。これらの菌株は、平成14年7月23日付で日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センターにそれぞれFERM P-18943およびFERM P-18944として寄託され、さらに平成15年7月30日付で日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター（IPOD）において、それぞれ国際寄託FERM BP-8446およびFERM BP-8447に移管された。

2. 微生物変換反応による6-デオキシ化合物の生産

6-デオキシ化合物は、上記菌株あるいはその変異株の菌体または菌体調製物に原料化合物である6-デオキシ11107化合物（特に、6-デオキシ11107 B）を接触させることにより製造される。通常、上記の菌株を栄養源含有培地に接種し、好氣的に培養して得られた培養液あるいは該菌株の洗浄菌体を適当な緩衝液中に懸濁したものに、原料化合物である6-デオキシ11107化合物（特に、6-デオキシ11107 B）を添加することにより製造される。培養液中で製造を行う場合、6-デオキシ11107化合物（特に、6-デオキシ11107 B）の培養液への添加は培養前または培養開始後一定期間経過したときのいずれの時期に行ってもよい。このような培養液あるいは洗浄菌体を用意するための菌株の培養および原料化合物が添加された状態で行われる菌株の培養は、通常一般微生物の培養方法に準じて行うことができるが、通常は液体培養による振とう培養、通気攪拌培養などの好氣的条件下で実施するのが好ましい。

培養に用いられる培地としては、微生物が利用できる栄養源を含有する培地であればよく、各種の合成培地、半合成培地、天然培地などいずれも利用可能である。培地組成としては炭素源として、例えばグルコース、ガラクトース、シュークロース、マルトース、フルクトース、グリセリン、デキストリン、澱粉、糖蜜、大豆油等（~~ス、マルトース、フルクトース、グリセリン、デキストリン、澱粉、糖蜜、大豆油~~）等を単独または組合せて用いることができる。窒素源としては、例えばファーマメディア、ペプトン、肉エキス、大豆粉、魚粉、グルテンミール、カゼイン、乾燥酵母、アミノ酸、酵母エキス、尿素等の有機窒素源、硝酸ナトリウム、硫酸アンモニ

ウム等の無機窒素源を単独または組合せて用いることができる。その他例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸銅、硫酸鉄、塩化マンガン、塩化コバルト等の塩類、重金属類塩、ビタミンBおよびビオチン等のビタミン類、シクロデキストリン類のような包接剤も必要に応じ添加使用することができる。なお、培養中発泡が著しい場合には、各種消泡剤を適宜培地中に添加することもできる。消泡剤の添加にあたっては、目的物質の生産に悪影響を与えない濃度とする必要がある。

培養条件は、該菌株が良好に生育して6-デオキシ11107化合物（特に、6-デオキシ11107B）を変換し、6-デオキシ化合物を生産し得る範囲内で適宜選択することができる。例えば培地のpHは5～9、通常中性付近とするのが望ましい。培養温度は、通常20～40℃、好ましくは24～30℃に保つのがよい。培養日数は1～8日で、通常2～5日である。

上述した各種の培養条件は、使用微生物の種類や特性、外部条件等に応じて適宜変更でき、最適条件を選択できるのはいうまでもない。培養液中に蓄積された6-デオキシ化合物は、その性状を利用した通常分離手段、例えば溶媒抽出法、吸着樹脂法などにより回収可能である。

3. 6-デオキシ化合物の精製法

培養終了後、培養液から6-デオキシ化合物を採取するためには、一般に微生物代謝産物をその培養液から単離するために用いられる分離、精製の方法が利用でき、上記した6-デオキシ11107化合物（特に、6-デオキシ11107B）の精製方法に準じて行えばよく、これらの方法を単独あるいは任意の順序に組合せ、また反復して用いることにより、6-デオキシ化合物を単離精製することができる。

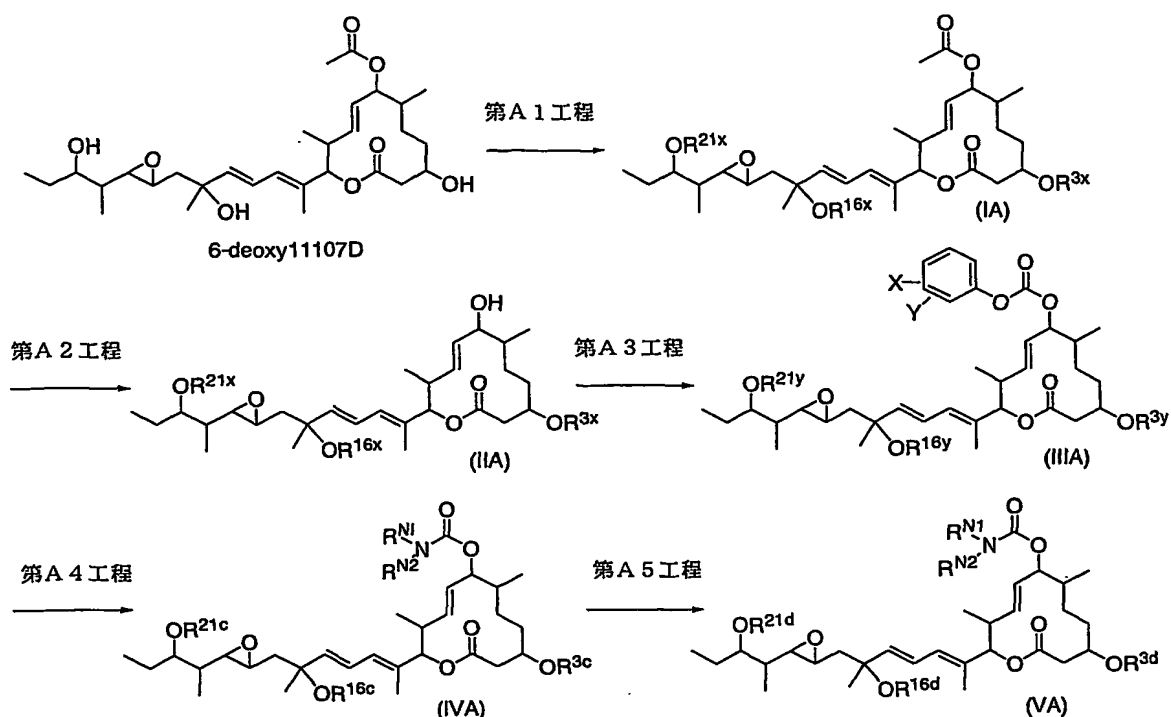
次に、6-デオキシ11107化合物および6-デオキシ化合物以外の式(I)の化合物の製造方法を説明する。

式(I)の化合物は、単離・精製した6-デオキシ11107化合物または6-デオキシ化合物を出発化合物として、その化合物上の水酸基および／またはアセトキシ基を、一般的な有機合成手段を用いて変換することで、各種の化合物を合成することができる。代表的な合成方法として、例えばA. ウレタン誘導体の製造法、

B. チオウレタン誘導体の製造法、C. エーテル誘導体の製造法、D. エステル誘導体の製造法、E. リン酸エステルまたはアミドリン酸エステル誘導体の製造法、F. 硫酸エステルまたはアミド硫酸エステル誘導体の製造法、G. ハロゲン誘導体の製造法、H. スルホン酸エステル誘導体の製造法、I. アミン誘導体の製造法、J. 水酸基の酸化によるオキソ体の製造法等を挙げることができる。また、必要に応じて行う水酸基の保護基の導入および除去は、その種類及び製造に係る化合物の安定性により異なるが、例えば文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社、第3版 (3rd Edition) 参照] 又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。式 (I) の化合物は、水酸基の保護基の導入・除去反応および前記の製造法を適宜組み合わせることにより製造することができる。具体的には、式 (I) の化合物において、 R^3 、 R^7 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および R^{21} が、前記の 10) に列挙した置換基の化合物は、ウレタン誘導体の製造法、チオウレタン誘導体の製造法、アミド硫酸エステルの製造法またはアミン誘導体の製造法等を使用して、前記 3) ないし 6) に列挙した置換基の化合物は、エーテル誘導体の製造法を使用して、前記 7) に列挙した置換基の化合物は、エステル誘導体の製造法を使用して、前記 12) または 13) に列挙した置換基の化合物は、リン酸エステルまたはアミドリン酸エステル誘導体の製造法を使用して、前記 11) に列挙した置換基の化合物は、硫酸エステル、またはスルホン酸エステル誘導体の製造法を使用して、前記 9) に列挙した置換基の化合物は、ハロゲン誘導体の製造法を使用して、前記 8) に列挙した置換基の化合物は、水酸基の保護基の導入・除去反応を使用して、前記 1) に記載したオキソ体は水酸基の酸化によるオキソ体の製造方法によって製造することができる。

次に、式 (I) の化合物を製造するために使用する各種の合成方法について説明する。

A. ウレタン誘導体の製造法



[式中、R^{3x}、R^{16x} および R^{21x} は、水素原子または保護基（ただし、R^{3x}、R^{16x} および R^{21x} は、同時に水素原子を示さない）、R^{3y}、R^{16y} および R^{21y} は、水素原子または保護基もしくは式 R^fO-CO- で表される基（ここにおいて、R^f は、置換基を有していても良い C₆₋₁₄ アリール基を示す）（ただし、R^{3y}、R^{16y} および R^{21y} は、同時に水素原子を示さない）、R^{3c}、R^{16c} および R^{21c} は、水素原子または保護基もしくは式 R^{N1}R^{N2}N-CO- で表される基（ここにおいて、R^{N1} および R^{N2} は、前記の意味を有する）（ただし、R^{3c}、R^{16c} および R^{21c} は、同時に水素原子を示さない）。]

第A 1工程は、式 (I A) の化合物を製造する工程である。本工程は6-デオキシ11107D（前記③の化合物）の水酸基を保護することにより達成される。

水酸基を保護する反応は、保護基の種類によって異なるが、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

保護基としては、例えば1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メチルー1-メトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S、S-ジオキシド、メトキ

シメチル、メチルチオメチル、メトキシエトキシメチル、トリクロロエトキシメチル、トリメチルシリルエチル、トリメチルシリルエトキシメチル、*tert*-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジ-*tert*-ブチルシリル、ジフェニルメチルシリル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、*p*-メチルベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-クロロベンジル、トリフェニルメチル等で全てまたは一部の水酸基を適宜保護することができる。

例えば1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S、S-ジオキシド等の各水酸基の保護誘導体は、エチルビニルエーテルあるいはジヒドロピラン等の相当するビニルエーテルを酸存在下、6-デオキシ11107Dと処理することにより合成できる。酸としては一般的な、例えば

-トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS)、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸、例えば塩化水素、硝酸、塩酸、硫酸等の無機酸であり、好ましくは例えば

-トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS)、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピリドン、ヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられ、好ましく

は例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応時間は10分から5日であり、好ましくは1日から2日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは室温である。反応に使用するビニルエーテ

ルおよび酸は、6-デオキシ11107Dに対して、それぞれ1~200当量および0.05~2当量、好ましくはそれぞれ30~50当量および0.1~0.3当量である。

また他の保護基としては例えばメトキシメチル、メチルチオメチル、メトキシエトキシメチル、トリクロロエトキシメチル、トリメチルシリルエチル、トリメチルシリルエトキシメチル、tert-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、トリメチルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-メチルベンジル、p-ニトロベンジル、p-クロロベンジル、トリフェニルメチル等が挙げられる。これら水酸基の保護誘導体は、それぞれの保護基のクロル体、ブロム体またはトリフルオロメタンスルホンル体を塩基存在下に反応させることにより合成できる。塩基としては、一般的な有機塩基、無機塩基であり、有機塩基としては例えばイミダゾール、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン(本明細書において用いる4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジンおよびジメチルアミノピリジンは同義である)、ピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン等の芳香族塩基、例えばN-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジ-isopropylエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、N-メチルモルホリン、1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン等の3級アミン、例えばジ-isopropylアミン、ジシクロヘキシルアミン等の2級アミン、例えばメチルリチウム、ブチルリチウム等のアルキルリチウム、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属のアルコキシドであり、無機塩基としては例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、例えば水素化カルシウム等の水素化アルカリ土類金属、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸水素塩等が挙げられる。水酸基をシリル保護基にて保護する場合に用いられる好ましい塩基としては、例えばイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジン等の芳香族塩基、およびトリエチルアミン等の3級ア

ミンが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応時間は10分から3日であり好ましくは1日ないし2日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から50℃である。反応に使用するクロル体、ブロム体またはトリフルオロメタンスルホニル体および塩基は、6-デオキシ11107Dに対して、それぞれ1~20当量および0.5~30当量、好ましくはそれぞれ1~15当量および0.5~20当量である。

また、水酸基の保護に用いる試薬とその当量を選択することで6-デオキシ11107Dの水酸基の選択的な保護が可能である。例えばクロロトリエチルシラン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンを用いてジクロロメタン中、または例えばtert-ブチルクロロジメチルシラン、イミダゾールを用いて、N, N-ジメチルホルムアミド中、室温にて反応を行うことにより、3位および21位の水酸基が選択的に保護された化合物を得ることができる。このとき、例えばクロロトリエチルシランまたはtert-ブチルクロロジメチルシラン等の当量を制限することで3位水酸基を優先的に保護することが可能である。さらに、4つの水酸基のうち2つまたは3つをシリル基で保護した後、残りの2つまたは1つの水酸基を前記のエトキシエチル等で保護することが出来る。

第A2工程は式(IIA)の化合物を製造する工程である。本工程は式(IA)の化合物のアセトキシ基を不活性溶媒中、塩基で処理し水酸基へと変換することにより達成される。

使用される塩基は、無機塩基としては例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、例えば水素化カルシウム等の水素化アルカリ土類金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸水素塩、例えばリチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属のアルコキシド等が挙げられる他、例えばグアニジン、アン

モニア等の塩基が挙げられる。好ましい塩基としては、炭酸カリウム、グアニジン等が挙げられる。

使用される不活性溶媒は前記不活性溶媒の他に、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等のアルコール系の溶媒や水であり、これらの溶媒を混合して用いることもできる。好ましい溶媒としては、アルコール系溶媒、またはアルコールとハロゲン系溶媒の混液が挙げられる。反応時間は10分から5日であり、好ましくは30分間から1日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは室温である。反応に使用する塩基は、式(IA)の化合物に対して、1~10当量、好ましくは2~5当量である。

第A3工程は式(IIIA)の化合物を製造する工程である。本工程は式(IIA)の化合物の水酸基を塩基存在下、クロロホルメート誘導体またはカルボニルジイミダゾールで処理することにより達成される。クロロホルメート誘導体としては、例えば4-ニトロフェニルクロロホルメート、フェニルクロロホルメート、4-クロロフェニルクロロホルメート、4-ブロモフェニルクロロホルメート、2,4-ジニトロフェニルクロロホルメート等が挙げられる。塩基としては、前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応に使用するクロロホルメート誘導体および塩基は、式(IIA)の化合物に対して、それぞれ1~10当量および1~20当量、好ましくはそれぞれ1~5当量および1~10当量である。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から4時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

また第A1工程で化合物(IA)のOR^{3A}、OR^{6A}、OR^{16A}、OR^{21A}の1つないし3つが保護されていない水酸基の化合物は、第A3工程でそれらの水酸基を炭酸エステル基へと変換することも可能である。すなわち、炭酸エステル基へと変換する

水酸基の数に対応する当量の塩基とクロロホルメート誘導体で処理することにより、7位の水酸基と同様に、化合物(I A)の他の水酸基も炭酸エステル基へと変換することができる。

第A4工程は式(I V A)の化合物を製造する工程である。本工程は式(I I I A)の炭酸エステルを不活性溶媒中、塩基存在下、所望の式(I)の化合物を形成することができるアミン($R^{N^1}R^{N^2}H$)と、あるいはアミンのみで処理することにより達成される。

使用されるアミンは、例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、オクチルアミン、デシルアミン、シクロプロピルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、エチルメチルアミン、エチレンジアミン、1, 3-プロパンジアミン、1, 4-ブタンジアミン、N, N-ジメチルエチレンジアミン、N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N-ジメチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N-ジエチルエチレンジアミン、N, N-ジエチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N-ジエチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン、N, N, N'-トリメチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N, N'-トリメチル-1, 4-ブタンジアミン、N-エチル-N', N'-ジメチルエチレンジアミン、N-エチル-N', N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、N-エチル-N', N'-ジメチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N, N'-トリエチルエチレンジアミン、N, N, N'-トリエチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N, N'-トリエチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N'-ジメチル-N-フェニルエチレンジアミン、N, N'-ジメチル-N-フェニル-1, 3-プロパンジアミン、N-ベンジル-N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N-ベンジル-N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキサイド、チオモルホリン-S, S-ジオキサイド、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、4-ヒドロキシピペ

リジン、4-メトキシピペリジン、1-メチルピペラジン、1-エチルピペラジン、
1-プロピルピペラジン、1-ブチルピペラジン、1-イソプロピルピペラジン、
1-シクロブチルピペラジン、1-シクロペンチルピペラジン、1-シクロヘキシル
ピペラジン、1-シクロヘプチルピペラジン、1-シクロオクチルピペラジン、
1-(シクロプロピルメチル)ピペラジン、1-ベンジルピペラジン、1-メチル
ホモピペラジン、1-エチルホモピペラジン、1-(2-アミノエチル)ピロリジ
ン、1-(2-(N-メチルアミノ)エチル)ピロリジン)、1-(3-アミノプロ
ピル)ピロリジン、1-(3-(N-メチルアミノ)プロピル)ピロリジン)、
1-(2-アミノエチル)ピペリジン、1-(2-(N-メチルアミノ)エチル)
ピペリジン)、1-(3-アミノプロピル)ピペリジン、1-(3-(N-メチル
アミノ)プロピル)ピペリジン)、4-(2-アミノエチル)モルホリン、4-(2
-(メチルアミノ)エチル)モルホリン)、4-(3-アミノプロピル)モルホリ
ン、4-(3-(N-メチルアミノ)プロピル)モルホリン)、1-(2-アミノ
エチル)-4-メチルピペラジン、1-(3-アミノプロピル)-4-メチルピペ
ラジン、1-(3-(N-メチルアミノ)プロピル)-4-メチルピペラジン、1
-アミノ-4-メチルピペリジン、1-メチルアミノ-4-メチルピペリジン、1
-エチル-4-(N-メチルアミノ)ピペリジン、1-メチルアミノ-4-プロピ
ルピペリジン、1-ブチル-4-(N-メチルアミノ)ピペリジン、1-(N, N
-ジメチルアミノ)ピペリジン、1-(N, N-ジエチルアミノ)ピペリジン、4
-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジ
ン、3-アミノキヌクリジン、3-(N-メチルアミノ)キヌクリジン、アニリン、
N-メチルアニリン、N, N-ジメチル-p-フェニレンジアミン、N, N, -ジ
メチル-m-フェニレンジアミン、N, N, N'-トリメチル-p-フェニレンジ
アミン、N, N, N'-トリメチル-m-フェニレンジアミン、1-ナフチルアミ
ン、~~2-ナフチルアミン、ベンジルアミン、N-メチルベンジルアミン、フェネチ
ルアミン、N-メチルフェネチルアミン、2-ピコリルアミン、3-ピコリルアミ
ン、4-ピコリルアミン、N-メチル-2-ピコリルアミン、N-メチル-3-ピ
コリルアミン、N-メチル-4-ピコリルアミン、2, 5-ジアザビシクロ[2,~~

2, 1]ヘプタン、2-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン、3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン、1, 4-ジアザビシクロ[4, 3, 0]ノナン等が挙げられる。

塩基としては、前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応に使用するアミンおよび塩基は、式(I I I A)の化合物に対して、それぞれ1~10当量および2~20当量、好ましくはそれぞれ1.5~5当量および2~10当量である。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

また式(I V A)の化合物は式(I I A)の化合物を不活性溶媒中、塩基および/または塩化第一銅の存在下、イソシアネートと処理することによっても達成される。イソシアネートは限定されないが例えば例えばエチルイソシアネート、メチルイソシアネート、フェニルイソシアネート等である。塩基としては、前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応に使用する塩基およびイソシアネートは、式(I I I A)の化合物に対して、それぞれ3~100当量、1~20当量、好ましくはそれぞれ5~20当量、3~10当量である。塩化第一銅を用いる場合は1~10当量、好ましくは2~6当量である。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

また第A1工程で OR^{3X} 、 OR^{16X} および OR^{21X} の1つまたは2つが保護されていない水酸基の化合物は、第A3工程でそれらの水酸基を炭酸エステル基へと変換した後、第A4工程でカルバモイルオキシ基へ変換することで、複数のウレタン構造を有する誘導体に変換することも可能である。

第A5工程は式(VA)の化合物を製造する工程である。本工程は式(IVA)の化合物のウレタン誘導体を不活性溶媒中、以下に示すような脱保護の処理をすることにより達成される。水酸基の保護基を脱保護する反応は、保護基の種類によって異なるが、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

例えば1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S、S-ジオキド等の各水酸基の脱保護は不活性溶媒中、酸処理することにより容易に行われる。酸としては、前記の有機酸、無機酸等であり、好ましくは、例えばp-トルエンスルホン酸ピリジニウム、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等があげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、好ましくは例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒であり、またこれらと前記不活性溶媒を混合して用いることもできる。反応に使用する酸は、式(IVA)の化合物に対して、0.5~5当量好ましくは1~3当量である。反応時間は10分から10日であり、好ましくは1日から4日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは-10℃から50℃である。

また他の保護基として例えばtert-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジ-tert-ブチルメチルシリル、ジフェニルメチルシリル等で保護されている場合の脱保護は、例えばフッ素アニオンまたは酸処理することにより可能である。

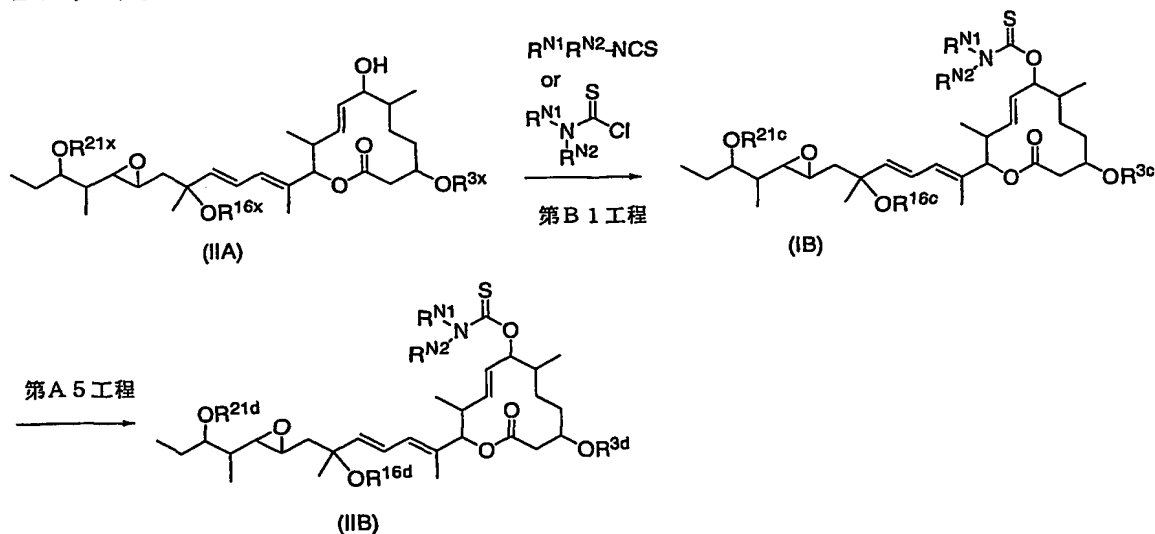
フッ素アニオンとしては、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素、フッ化カリウム、フッ化水素ピリジニウム等であり、酸としては前記の有機酸、無機酸等であり、好ましくは例えば酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエン

スルホン酸ピリジニウム、カンファースルホン酸等があげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記の不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、水等が用いられる。反応に使用するフッ素アニオンおよび酸は、式(IVA)の化合物に対して、それぞれ1~5当量および0.5~5当量、好ましくはそれぞれ1~4当量および0.5~3当量である。反応時間は10分から30時間であり、好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

第一工程で述べた種々の水酸基の保護方法と第五工程で述べた種々の脱保護方法を組み合わせることで、3位または21位のそれぞれの水酸基を選択的にウレタン誘導体に誘導化することが可能である。

また、保護、脱保護を種々組み合わせることによって行われる3位または21位の水酸基の選択的な修飾方法は以下に述べる他の修飾方法にも用いることができる。

B. チオウレタン誘導体の製造法



〔式中、 R^{3x} 、 R^{16x} および R^{21x} は、前記の意味を有し、 R^{3c} 、 R^{16c} および R^{21c} は、水素原子または保護基もしくは式 $R^{N1}R^{N2}N-CS-$ （ここにおいて、 R^{N1} および R^{N2} は、前記の意味を有する）で表される基を示す（ただし、 R^{3c} 、 R^{16c} および R^{21c} は、同時に水素原子を示さない）、 R^{3d} 、 R^{16d} および R^{21d} は、水素原子または式 $R^{N1}R^{N2}$

N—CS—（ここにおいて、 R^{N1} および R^{N2} は、前記の意味を有する）で表される基を表す。]

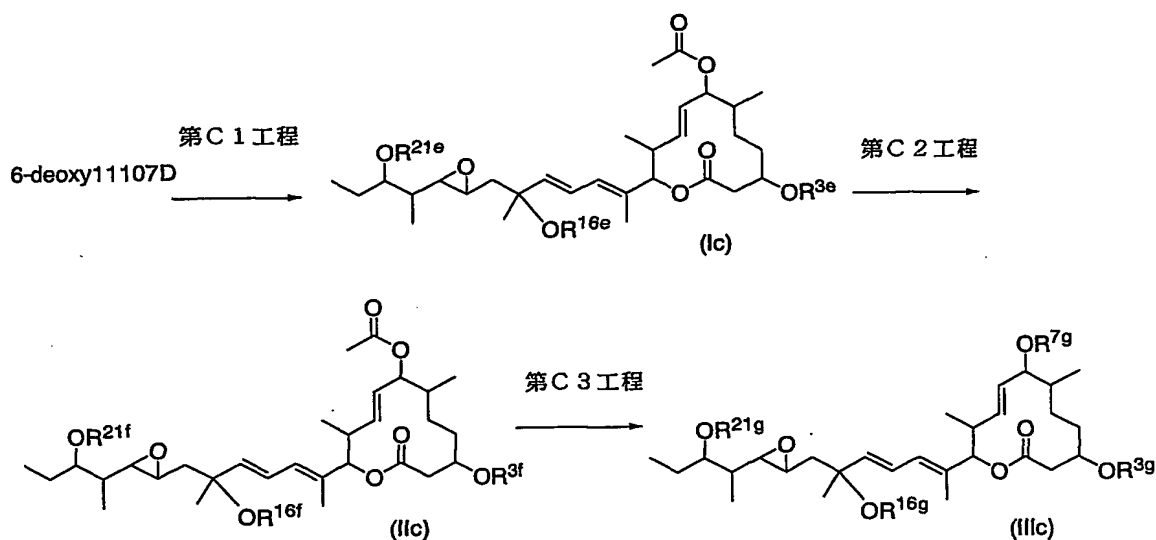
第B1工程は、イソシアネートに替えてチオイソシアネートまたはチオカルバモイルクロリドを用いることによって、式(I B)の化合物を合成する工程である。本工程は、式(I I A)の化合物を不活性溶媒中、塩基またはビス(トリブチルチン)オキシドの存在下、イソチオシアネートまたはチオカルバモイルクロリドと処理することによって達成される。用いるイソチオシアネートは限定されないが、例えばエチルイソチオシアネート、メチルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、アリルイソチオシアネート、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチルイソチオシアネート、2-(N, N-ジエチルアミノ)エチルイソチオシアネート、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピルイソチオシアネート、3-(N, N-ジエチルアミノ)プロピルイソチオシアネート、2-(モルホリン-4-イル)エチルイソチオシアネート、2-(ピペリジン-1-イル)エチルイソチオシアネート、2-(ピロリジン-1-イル)エチルイソチオシアネート等である。用いるチオカルバモイルクロリドは限定されないが、例えばN, N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N-フェニル-N-メチルチオカルバモイルクロリド、(モルホリン-4-イル)チオカルバモイルクロリド、(4-メチルピペラジン-1-イル)チオカルバモイルクロリド、(4-メチルホモピペラジン-1-イル)チオカルバモイルクロリド等である。塩基としては、前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウム等が用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン等が用いられる。反応に使用する塩基またはビス(トリブチルチン)オキシドおよびイソチオシアネートまたはチオカルバモイルクロリドは、式(I I A)の化合物に対して、それぞれ1~5当量および1~10当量、好ましくはそれぞれ1~3当量および2~5当量である。反応時間は10分から72時間であり好ましくは

1 から 24 時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度であり好ましくは -10°C から 70°C である。

また OR^{3x} 、 OR^{16x} および OR^{21x} の 1 つまたは 2 つが保護されていない式 (I I A) で表される化合物の水酸基を、第 B 1 工程でチオカルバモイルオキシ基へ変換することで、複数のチオカルバモイル基を有する式 (I B) で表される化合物を合成することも可能である。

次いで、第 A 5 工程によって水酸基の保護基を除去し、式 (I I B) のチオウレタン誘導体を合成することができる。

C. エーテル誘導体の製造法



[式中、 R^{3e} 、 R^{16e} および R^{21e} は、水素原子または保護基 (R^{3e} 、 R^{16e} および R^{21e} は、同時に水素原子を示さず、少なくとも 1 つは水素原子を示す)、 R^{3f} 、 R^{16f} および R^{21f} は、保護基または置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、 R^{3g} 、 R^{16g} および R^{21g} は、水素原子、アルキル基またはカルバモイル基、 R^{7g} は、アセチル基またはカルバモイル基を表す。]

第 C 1 工程は、式 (I C) の化合物を合成する工程である。本工程は A 法、第 A 1 工程に相当する反応と同様に行われる。ただし、保護される水酸基は 1 つまたは 2 つである。

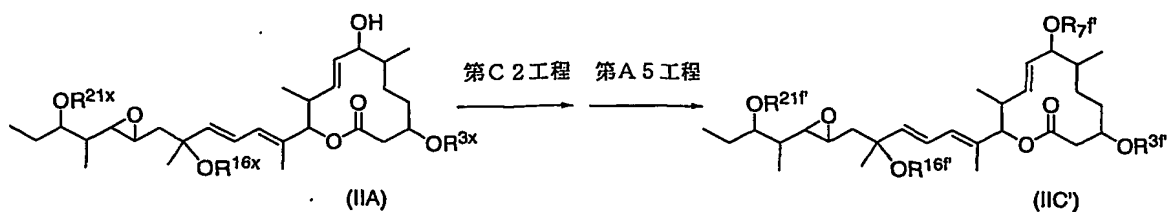
あるいは、本工程において、A 法、第 A 1 工程に相当する種々の水酸基の保護方

法と第A 5工程に相当する種々の水酸基の脱保護方法を組合せることで、3位または21位のいずれか1つが水酸基であり、他方は、水酸基が保護された化合物を合成することができる。

第C 2工程は式(I I C)の化合物を合成する工程である。本工程は(I C)の化合物で保護されていない水酸基をアルキル化することにより達成される。

アルキル化は、塩基の存在下、式 R^n-X のアルキル化剤で処理することにより合成することができる。 R^n は置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、ベンジル基等を挙げることができる。また、 X は脱離基を表し、脱離基は、例えばクロル基、ブロム基、ヨード基、トリフルオロメタンスルホニル基等を挙げることができる。塩基としては前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えば水素化ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、1,8-ビス(N,N-ジメチルアミノ)ナフタレン等が挙げられる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン等が用いられる。反応に使用するアルキル化剤および塩基は、式(I C)の化合物に対して、それぞれ3~20当量および5~30当量、好ましくはそれぞれ3~5当量および5~10当量である。反応時間は10分から48時間であり好ましくは1から24時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から70℃である。

第C 3工程は、一般式(I I I C)で表される化合物を合成する工程である。本工程は所望により第A 2工程、第A 3工程、第A 4工程および第A 5工程を行うことで、カルバモイル基およびアルキル基の両方で修飾された化合物を得ることができる。また、第A 5工程のみを行うことで、アルキル化のみが行われた化合物を得ることができる。第C 3工程は、第A 2工程、第A 3工程、第A 4工程および第A 5工程の反応条件を適用して行うことができる。



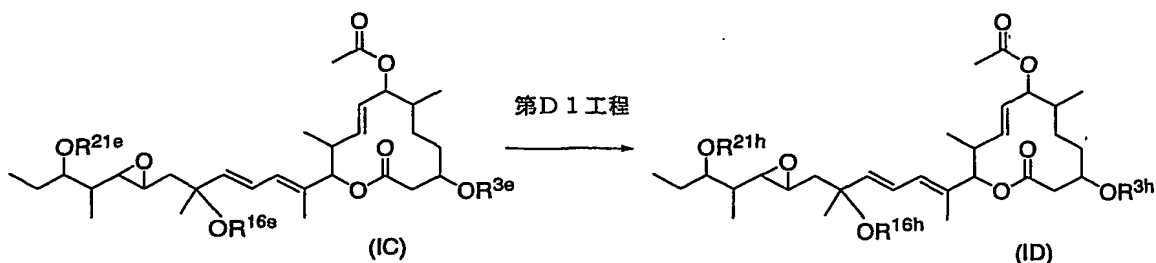
[式中、 R^{3x} 、 R^{16x} および R^{21x} は、前記の意味を有し、 R^{3f} 、 R^{7f} 、 R^{16f} および R^{21f} は、水素原子またはアルキル基を表す。]

また、式（I I A）の化合物に対して、上記と同様に第C 2工程を行った後、第A 5工程を行うことで7位水酸基がアルキル化された、式（I I C'）で表されるエーテル誘導体を得ることができる。

また、このとき式 (I I I C) の化合物に対して、第 B 1 工程を行った後、第 A 5 工程を行うことで、7 位水酸基にチオカルバモイル基を導入し、3 位および 2 1 位の水酸基のうち、1 つまたは 2 つにアルキル基を導入した誘導体を得ることもできる。

さらには、上記のアルキル化剤に代えて、所望の式（I）の化合物を製造することができる、不飽和アルキル化剤、アラルキル化剤、ヘテロアラルキル化剤を用いることで、対応するエーテル誘導体を製造することができる。

D. エステル誘導体の製造法



〔式中、 R^{3e} 、 R^{16e} および R^{21e} は、水素原子または保護基（ただし、 R^{3e} 、 R^{16e} および R^{21e} は、同時に水素原子を示さず、少なくとも1つは水素原子を示す）、 R^{3h} 、

~~R^{16h}およびR^{21h}は、水素原子または式R⁶⁰CO—で表される基(ここにおいて、R⁶⁰~~
~~は、水素原子、置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、置換基を有していても~~
~~良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、置換基~~
~~を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、置換基を有していても良~~

いC₇₋₂₂アルキル基または置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアルキル基を示す)(ただし、R^{3h}、R^{16h}およびR^{21h}は、同時に水素原子を示さない)を表す。]

第D1工程は、第C1工程で合成された式(I C)の化合物を原料として、保護されていない水酸基をエステル基に変換する工程である。

エステル化反応は、例えば酸無水物と塩基、酸ハロゲン化物と塩基、カルボン酸と縮合剤あるいは光延反応等により行われる。酸無水物としては各種カルボン酸無水物が用いられるが、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸等からなる混合酸無水物、例えば対称型酸無水物、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸等の環状酸無水物等であり、好ましくは、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水安息香酸等である。酸ハロゲン化物としては、例えば各種酸クロリド、酸ブロミド等が用いられるが、好ましくは例えばアセチルクロリド、プロピオンクロリド、ベンゾイルクロリド、ベンゾイルブロミド等である。塩基としては、前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、水素化ナトリウム等である。カルボン酸としては、各種カルボン酸が用いられるが、好ましくは例えば酢酸、プロピオン酸等であり、縮合剤としては、好ましくは例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、トリフルオロ酢酸無水物、カルボニルジイミダゾール、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等である。また光延反応ではトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートあるいはジイソプロピルアゾジカルボキシレートの存在下、各種カルボン酸を置換させることができる。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応に

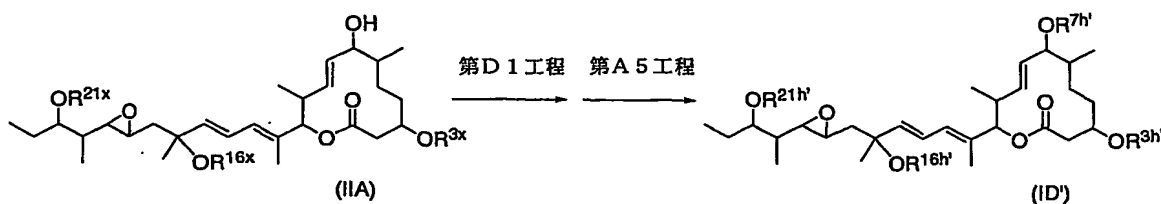
使用する酸無水物と塩基、酸ハロゲン化物と塩基およびカルボン酸と縮合剤は、式

(I C)の化合物に対して、1~10当量と3~20当量、1~10当量と3~20当量、1~20当量と1~20当量、好ましくは1~5当量と2~10当量、1~5当量と2~10当量、1~5当量と1~5当量である。また、必要に応じて0。

2～2当量の4-ジメチルアミノピリジンを加えることで反応の進行を促進させることが可能である。反応時間は10分から30時間であり、好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から50℃である。

次いでこのように合成したエステル誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し、式(I D)の化合物を製造することができる。

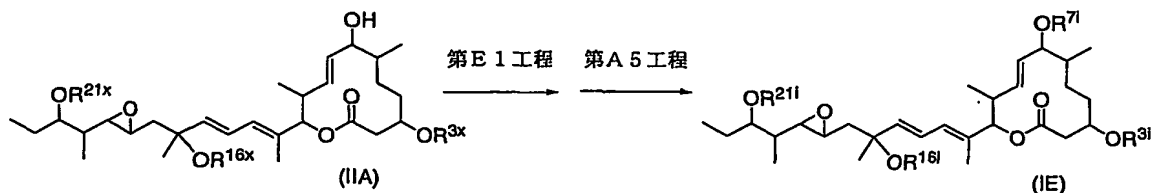
また6-デオキシ11107Dを原料として第D1工程と同様なエステル化反応を行うことで、1ないし3つの水酸基をエステル化することも可能である。



[式中、 R^{3x} 、 R^{16x} および R^{21x} は、前記の意味を有し、 $R^{3h'}$ 、 $R^{7h'}$ 、 $R^{16h'}$ および $R^{21h'}$ は、水素原子または式 $R^{co}CO-$ で表される基（ここにおいて、 R^{co} は、前記の定義と同じ基を示す）を表す。]

また、式(IIA)の化合物に対して、上記と同様に第D1工程を行った後、第A5工程を行うことで、7位水酸基がエステル化された式(ID')で表される誘導体を合成することができる。

E. リン酸エステルまたはアミドリン酸エステル誘導体の製造法



[式中、 R^{3x} 、 R^{16x} および R^{21x} は、前記の意味を有し、 R^{3i} 、 R^{7i} 、 R^{16i} および R^{21i} は、水素原子、式 $(R^{N3}O)_2P(OR^{N1}R^{N2}N)-$ 、式 $(R^{N1}R^{N2}N)_2P(OR^{N3}O)-$ または式 $(R^{N1}R^{N2}N)(R^{N3}O)P(OR^{N1}R^{N2}N)-$ で表される基（ここにおいて、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^{N3} は、前記の意味を有する）を示す。]

第E1工程は、式(IIA)の化合物を原料として水酸基をリン酸エステル化、

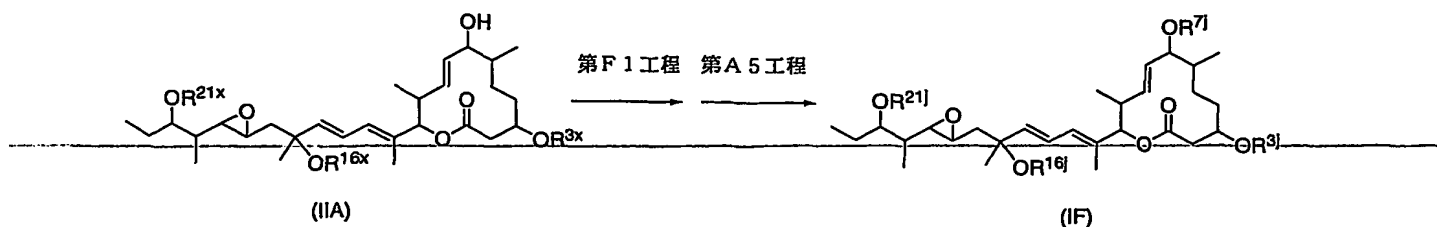
アミドリン酸エステル化する工程である。

リン酸エステル化反応は、例えばリン酸ハライドと塩基等により行われる。リン酸ハライドとしては各種用いられるが、例えばジアルコキシホスホリルクロリド、ジフェニルオキシホスホリルクロリド、アルコキシ（N，N－ジ置換アミノ）ホスホリルクロリド、アリルオキシ（N，N－ジ置換アミノ）ホスホリルクロリド、アルコキシ（N－置換アミノ）ホスホリルクロリド、アリルオキシ（N－置換アミノ）ホスホリルクロリド等である。塩基は、前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、n－ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等である。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応時間は10分から72時間であり、好ましくは1から24時間である。反応に使用するリン酸ハライドおよび塩基は、式（IIA）の化合物に対して、それぞれ1～10当量および2～20当量、好ましくはそれぞれ1～5当量および2～10当量である。反応温度は－78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは－10℃から50℃である。

次いでこのように合成したリン酸エステル誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し、式（IE）の化合物を製造することができる。

また6－デオキシ11107Dを原料として第E1工程と同様にリン酸エステル化を行い、1ないし4つの水酸基をリン酸エステル化することも可能である。

F. 硫酸エステルまたはアミド硫酸エステル誘導体の製造法



[式中、 R^{3x} 、 R^{16x} および R^{21x} は、前記の意味を有し、 R^{3j} 、 R^{7j} 、 R^{16j} および R^{21j} は、水素原子、 $R^{N1}R^{N2}N-SO_2-$ または $R^{N4}O-SO_2-$ で表される基（ここにおい

て、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^{N4} は、前記の定義と同じ基を示す)を表す。]

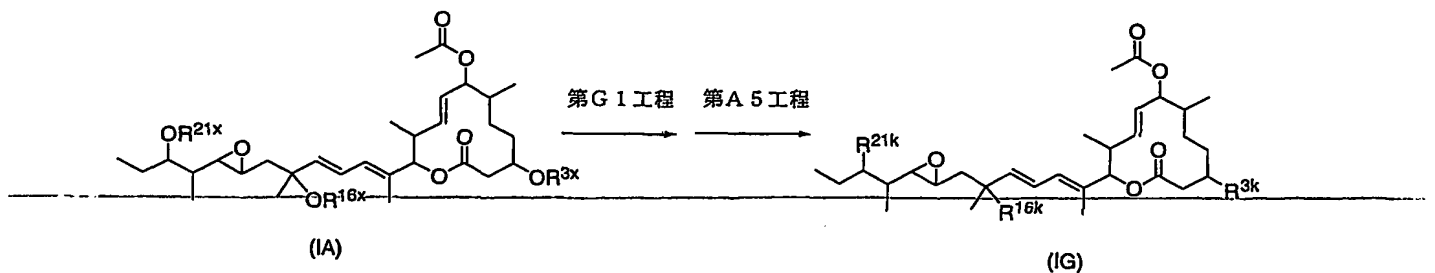
第F1工程は、式(IIA)の化合物を原料として水酸基を硫酸エステル化する工程である。

硫酸エステル化反応は、硫酸ハライドと塩基等により行われる。硫酸ハライドとしては各種用いられるが、例えばアルコキシスルホニルクロリド、N,N-ジ置換スルファモイルクロリド等である。塩基は、前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等である。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくは例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応に使用する硫酸ハライドおよび塩基は、式(IIA)の化合物に対して、それぞれ1~10当量および2~20当量、好ましくはそれぞれ1~5当量および2~10当量である。反応時間は10分から72時間であり好ましくは1から24時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

次いでこのように合成した硫酸エステル誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し式(IF)の化合物を合成することができる。

また6-デオキシ11107Dを原料として第F1工程と同様に硫酸エステル化を行い1ないし4つの水酸基を硫酸エステル化することも可能である。

G. ハロゲン誘導体の製造法



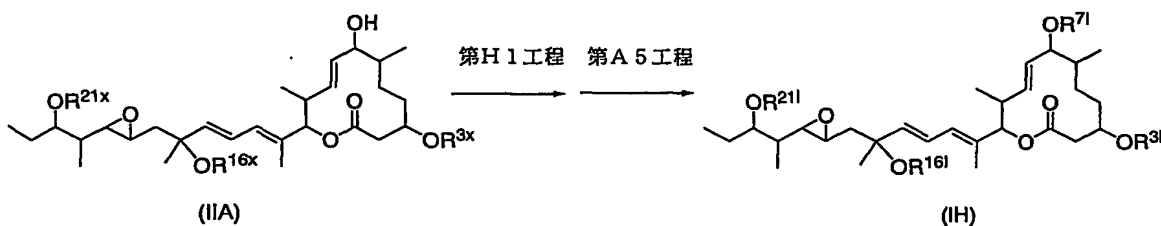
[式中、 R^{3x} 、 R^{16x} および R^{21x} は、前記の意味を有し、 R^{3k} 、 R^{16k} および R^{21k} は、水酸基またはハロゲン原子を示す。]

第G1工程は式(I A)の化合物を原料として水酸基をハロゲンに変換する工程である。

このハロゲン化反応は、例えばジエチルアミノサルファートリフルオリド(DAST)やトリフェニルホスフィンと塩基存在下、四臭化炭素、臭素、三臭化リン、ヨウ素や四塩化炭素等と処理することで行うことができる。塩基は、一般的な有機塩基、無機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。中でもジエチルアミノサルファートリフルオリドによるフッ素化反応が好ましく、反応に使用するジエチルアミノサルファートリフルオリド(DAST)は、式(I A)の化合物に対して、それぞれ1~5当量、好ましくは1~3当量である。反応時間は10分から10時間である。反応温度は-78℃から室温である。

次いでこのように合成したハロゲン誘導体を第A5工程より水酸基の保護基を除去し、式(I G)の化合物を合成することができる。

H. スルホン酸エステル誘導体の製造法



[式中、 R^{3x} 、 R^{16x} および R^{21x} は、前記の意味を有し、 R^{3l} 、 R^{7l} 、 R^{16l} および R^{21l} は、水素原子または $R^{N5}SO_2-$ で表される基（ここにおいて、 R^{N5} は、前記の定義と同じ基を示す）を表す。]

第H1工程は、式(I I A)の化合物を原料として水酸基をスルホニル化する工程である。

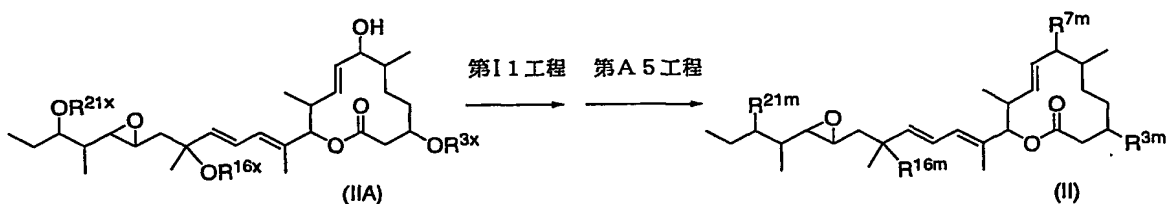
スルホニル化反応は、塩基存在下、例えばp-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド等のスルホニルクロリドを

処理することで行うことができる。塩基は、一般的な有機塩基、無機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応に使用するスルホニルクロリドおよび塩基は、式(I I A)の化合物に対して、それぞれ1~5当量および2~10当量、好ましくはそれぞれ1~3当量および2~6当量である。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

次いでこのように合成したスルホン酸エステル誘導体を第A5工程により水酸基の保護基を除去し、7位水酸基がスルホニル化された式(I H)で表される誘導体を合成することができる。

また6-デオキシ11107Dを原料として第H1工程と同様にスルホニル化を行い、1ないし4つの水酸基をスルホニル化することも可能である。

I. アミン誘導体の製造法



[式中、 R^{3x} 、 R^{16x} および R^{21x} は、前記の意味を有し、 R^{3m} 、 R^{7m} 、 R^{16m} および R^{21m} は、水酸基または式 $R^{N1}R^{N2}N-$ (ここにおいて、 R^{N1} および R^{N2} は、前記の意味を有する) を表す。]

第I1工程は、(I I A)の化合物を原料として水酸基を直接アミンへ変換、あるいは脱離性のよい基に変換し、次いでアジドに変換した後、還元によってアミンへ変換する工程である。

水酸基をアジドへと変換する場合は、例えば1) ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィン、2) DPPAと1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン (DBU)、3) アジ

化水素、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィン、4) DPPA、テトラメチルアゾジカルボキサミド (TMAD) とトリブチルホスフィン、5) 塩基存在下アジ化ナトリウム等を使用することができる。塩基としては前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ピリジン、水素化ナトリウム等が用いられる。また、パラジウム触媒存在下アジ化ナトリウムで処理することでアジドへと変換することも可能である。パラジウム触媒としては、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等が挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン等が挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度である。

アジドからアミンへの還元は、例えばトリフェニルホスフィン、水素化リチウムアルミニウム等を用いることで行うことができる。また、水素雰囲気下、パラジウム炭素、Lindlar 触媒等の触媒を用いることでアミンへの還元を行うこともできる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エタノール等が挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は -78°C から加熱還流の温度である。

水酸基の脱離性のよい基への変換は、前記G1工程(ハロゲン化)またはH1工程(スルホニル化)に準じて行うことができる。脱離性のよい基は、例えばクロル基、ブロム基、ヨード基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等である。次いで、この脱離基に変換した化合物を不活性溶媒中、塩基存在下アミンと処理することにより、水酸基をアミノ基または置換基を有しているアミノ基に変換した化合物を合成することができる。

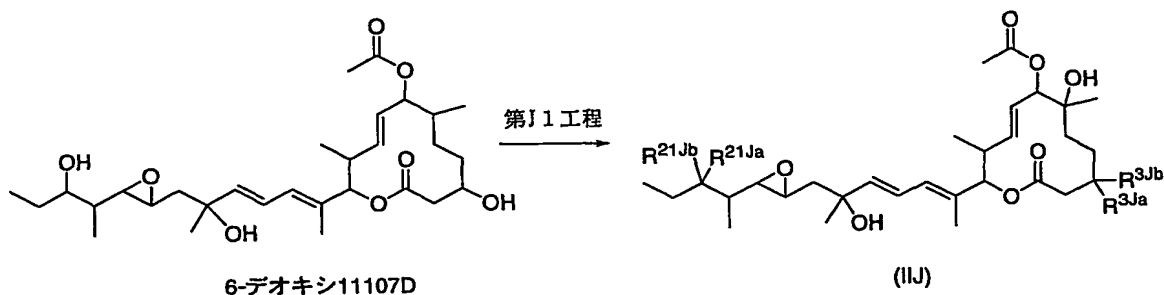
使用されるアミンは例えば、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等が挙げられる。塩基としては前記の有機塩基、無機塩基等が挙げられ、好ましくは例えばジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ピリジン、水素化ナトリウム等が用いられる。

反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく前記不活性溶媒が挙げられる。好ましくは例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

次いでこのように合成したアミン誘導体を第A5工程と同様な反応により水酸基の保護基を除去し式(I1)の化合物が製造可能である。また6-デオキシ11107Dを原料として第I1工程と同様にアミノ化を行うことで、1つまたは2つの水酸基をアミノ化することも可能である。

また、式(I1)の化合物のアミノ基に対し、有機合成化学でよく知られている方法および上述の方法により、アルキル化、アシル化、カルバモイル化またはスルホニル化をそれぞれ行うことで式(I)の化合物を製造することができる。

J. ケト化合物の製造法（水酸基の酸化）



[式中、 R^{3Ja} および R^{3Jb} は、どちらか一方が水酸基を示し、他方が水素原子を示すか、または R^{3Ja} と R^{3Jb} が結合する炭素原子と一緒にオキシ基を示し、 R^{21Ja} および R^{21Jb} は、どちらか一方が水酸基を示し、他方が水素原子を示すか、または R^{21Ja} と R^{21Jb} が結合する炭素原子と一緒にオキシ基を示す。]

第J1工程は6-デオキシ11107Dを原料として、水酸基の酸化反応を行うことで式(IIJ)で表されるケトン化合物を合成する工程である。

本工程で使用される酸化剤は、例えば三酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、ジクロム酸ピリジニウム、Dess-Martin試薬やSwern酸化条件の試薬等である。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料化合物と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ク

クロロホルム、トルエン等が挙げられる。反応温度は -78°C ないし加熱還流下で行われる。反応時間は10分から78時間である。中でも、例えばDess-Martin試薬、二酸化マンガンまたはSwern酸化条件の試薬等による反応が好ましく、特にDess-Martin試薬を用いた反応が好ましい。Dess-Martin試薬を用いた酸化反応の溶媒としては、特にジクロロメタン、クロロホルムが好ましく、用いる酸化剤は化合物(6-デオキシ11107D)に対して1~20当量、好ましくは1~5当量である。反応温度は 0°C ~室温が好ましく、反応時間は30分~24時間、好ましくは1~8時間である。

また、第J1工程は、6-デオキシ11107Dに代えて、予め前記方法によってウレタン誘導体、チオウレタン誘導体、エステル誘導体、アルキル誘導体等に誘導化した化合物を用いることで、これらの誘導体の3位または21位の水酸基をオキソ構造に変換した化合物を合成することが可能である。さらに、式(IIA)に代表される化合物の7位水酸基を酸化することで、7位オキソ化合物を得ることも可能である。

また、前記第A1工程および第A5工程の保護、脱保護条件と第J1工程を種々組み合わせることで3位、7位および/または21位の水酸基をそれぞれを選択的にオキソ構造に変換することが可能である。さらに、予めオキソ構造に変換された化合物について、前記方法に従ってのウレタン誘導化、チオウレタン誘導化、エステル誘導化またはアルキル誘導化をそれぞれ行うことで、対応する修飾とオキソ化の両方で修飾された化合物をそれぞれ合成することもできる。

以上に述べてきた、AないしJの反応と水酸基の保護と脱保護を適宜組み合わせることによって、式(I)で表される化合物を合成することができる。

反応終了後、各反応の目的物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾去して溶媒を減圧留去することによって、または反応混合物を酢酸エチルのような有機溶媒で希釈しこれを水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えばカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

式(I)の化合物は、単離・精製した6-デオキシ11107D及び6-デオキシ11107D化合物から、一般的な有機合成手段を用いて合成することができる。代表的な、A. ウレタン誘導体、B. チオウレタン誘導体、C. エーテル誘導体、D. エステル誘導体、E. リン酸エステルまたはモノアミド硫酸エステル誘導体、F. 硫酸エステルまたはアミド硫酸エステル誘導体、G. ハロゲン誘導体、H. スルホン酸エステル誘導体、I. アミン誘導体およびJ. ケト化合物は、上述した第1A工程の水酸基を保護する工程の条件を変えることにより、上述した方法により製造することができる。

次に、本発明の有用性を具体的に示すため、本発明の式(I)の化合物の代表化合物について、VEGF 転写抑制活性、WiDr ヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用、固形癌増殖抑制作用および体重減少(急性毒性)ならびに水溶液中の安定性を測定した。

[試験例1] VEGF の転写を抑制する化合物をスクリーニングするレポーター系の構築

VEGF プロモータからの転写を反映したレポータ系を作製するため、VEGF プロモータ配列をクローニングし、分泌型アルカリホスファターゼ(PLAP)ベクターに挿入してレポータベクターを構築した。

ヒト VEGF のプロモータ領域を得るために、ファージライブラリーから VEGF ゲノムをクローニングした。VEGF cDNA (GenBank accession number:X62568)を基に、配列番号1および配列番号2に記載の配列のPCRプライマーをデザインし、PCRを行って約340 bpのフラグメントを得た。これをプローブとしてヒトゲノムファージライブラリー(human genomic library、Clontech社)をスクリーニングし、VEGF 5' フランキング領域約5.4 kbを含むpUC18-VEGFAを得た。このpUC18-VEGFAをKpn I/Nhe Iで切断し、得られた約2.3 kbのVEGFプロモーター領域を分泌型アルカリホスファターゼ(PLAP)レポーターベクター(後藤ら、Mol. Pharmacol., 49, 860-873, 1996)のマルチクローニングサイトKpn I/Nhe I間に挿入して、VEGF-PLAPベクターを構築した。

10% ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地(DMEM、SIGMA社製)で培

養した U251 細胞に、上記 VEGF-PLAP ベクターを導入し、1 mg/mL G418 (Merck 社) 存在下で培養し、G418 耐性の安定クローン (U251/1-8 細胞) を樹立した。

U251/1-8 細胞は、Minchenko らの報告 (Cell. Mol. Biol. Res., 40, 35-39, 1994) と同様低酸素下 (2% O₂ インキュベーター) で PLAP を培地中に分泌し、VEGF プロモーターからの転写を反映したレポーター系であることが確認された。以下、このクローンをを用いて低酸素刺激で誘導される VEGF 産生を抑制する化合物のスクリーニングを行った。

〔試験例 2〕 6-デオキシ 11107D 誘導体の VEGF 転写抑制活性

血清中のアルカリホスファターゼの影響を除くため、U251/1-8 細胞を充分量の PBS (Phosphate buffered saline) で 2 回洗浄し、65℃、20 分間処理により血清中のアルカリホスファターゼを失活させた血清を 10% 含む DMEM 培地に希釈して 4×10^4 cells / 180 μ L づつ 96 ウェルプレートに播いた。

CO₂ インキュベーター (5 % CO₂) 下 37℃で一晩培養した後、3 倍系列で希釈した試験化合物を含む 20 μ L の上記培養液を添加後、低酸素 (2% O₂) インキュベーターで 18 時間培養した。培養上清中の PLAP 活性は、50 μ L の 0.28 M Na₂CO₃-NaHCO₃ 緩衝液 (pH 10.0, 8.0 mM MgSO₄) に 10 μ L の培養上清を添加し、最後に 50 μ L のアルカリホスファターゼ基質 (ルミステイン、株式会社ゲノムサイエンス) を添加した。1 時間の反応後、PLAP 活性をマイクロプレートリーダー (パーキンエルマー社) で化学発光を検出してアルカリホスファターゼ活性を測定した。通常酸素下での PLAP 活性を 0 %、低酸素下処理したときの細胞の PLAP 活性を 100 %とし、PLAP 活性を 50 %抑制する濃度を PLAP の IC₅₀ 値とした。実施例に示した 6-デオキシ 11107D 誘導体について IC₅₀ 値を求めた (n = 2 ~ 3)。代表化合物の IC₅₀ 値を表 1 に示した。

(表 1)

被検化合物	VEGF転写抑制活性(IC ₅₀ : nM)
化合物18**	1.0
化合物19*	1.1
化合物20**	1.1
化合物21**	2.0
化合物22**	2.5
化合物23*	14.7
化合物29**	1.3
化合物39**	1.3
化合物43*	2.3
化合物44*	2.4
化合物55**	1.1

*: n=2 ; **: n=3

式(I)の化合物は、強いVEGF転写抑制活性を示した。

〔試験例3〕 WiDr ヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用

10% ウシ胎児血清、ペニシリン(100単位/mL)、ストレプトマイシン(100 μ g/mL)を含むダルベッコ変法イーグル培地(DMEM、SIGMA社製)で培養したWiDrヒト大腸癌細胞を、 2×10^3 cells/well ずつ 96 ウェルプレートに播いた。CO₂インキュベーターで一晩培養した後、3倍希釈系列の試験化合物を含む20 μ Lの上記培養液を添加して培養した。3日後50 μ Lの3.3 mg/mLのMTT溶液を加え、更に1時間培養した後、生細胞によって還元され生成したホルマザンを100 μ L DMSOで抽出して吸光度(A540/A660)を測定して、生細胞数の指標とした。

式(I)の化合物について、WiDrヒト大腸癌細胞の増殖を50%抑制する濃度(IC₅₀値)を求めた(n=2~3)。代表化合物のIC₅₀値を、表2に示した。

(表2)

被検化合物	WiDr ヒト大腸癌細胞増殖抑制活性 (IC ₅₀ : nM)
化合物18**	0.5
化合物19*	0.3
化合物20**	0.2
化合物21**	0.6
化合物22**	1.1
化合物23*	3.8
化合物29**	0.3
化合物39**	0.5
化合物43**	0.5
化合物44*	0.6
化合物55**	0.6

*: n=2 ; **: n=3

式 (I) の化合物は、強い WiDr ヒト大腸癌細胞増殖抑制作用を示した。

[試験例 4] 固形癌増殖抑制作用

式 (I) の化合物の *in vivo* での固形癌増殖抑制活性を調べるために、WiDr ヒト大腸癌細胞をヌードマウスの体側皮下に移植し、腫瘍体積が 100 mm³ 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように群分けをし、対照群 10 匹、6-デオキシ 11107D 誘導体投与群 5 匹とした。投与群には、0.625mg, 1.25mg, 2.5mg, 5mg, 10mg/kg/day の何れかとなるように 5 日間静注し、対照群には媒体を投与した。15 日目の腫瘍体積を測定し、対照群の腫瘍重量を 100% として、相対的な腫瘍重量比 (T/C%) を求めた。代表的な式 (I) の化合物の T/C% を、表 3 に示した。また、投与開始日、5 日目、8 日目、12 日目、15 (あるいは 16) 日目の体重を測定し、投与開始日の体重を 100% として、相対的な体重変動を代表化合物について調べた。体重が最も低下した日の相対的な体重比を最小相対体重比として、表 3 に示した。

(表 3)

被検化合物	投与量 (mg/kg/day)	WiDr ヒト大腸癌細胞 増殖抑制活性 T/C (%)	最小相対体重比
化合物43	1.25	9	0.83
化合物55	0.625	11	0.80

式 (I) の化合物は *in vivo* においても、著しい体重減少を伴わない用量で WiDr ヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用を示した。

〔試験例 5〕 水溶液中の安定性

式 (I) の化合物を 10~20mM の濃度で DMSO に溶解し、これを pH 7 の Britton-Robinson 緩衝液で約 500 倍に希釈した。この溶液をサンプル溶液とし、25℃ で 24 時間インキュベートした。

インキュベート前後のサンプル溶液を高速液体クロマトグラフィーで分析し、得られたクロマトグラムピーク面積から、インキュベート後のサンプル溶液中の検体の残存率を求めた。代表化合物の結果を表 4 に示す。

(表 4)

被検化合物	残存率(%)
FD-895	83.0
化合物18	95.0
化合物19	95.5
化合物20	95.6
化合物21	94.8
化合物22	95.4
化合物39	95.9
化合物43	95.8
化合物44	95.4
化合物55	95.7

FD895 が 24 時間後に 83%まで含量が低下しているのに対し、式 (I) の化合物の代表化合物である、化合物 18、19、20、22、39、43、44 および 55 は、いずれも 95~96%が残存し、式 (I) の化合物である 6-デオキシ 11107 D 誘導体が水溶液中で安定であることが示された。

上記の薬理試験例から明らかなように、本発明の式 (I) の化合物は、遺伝子発現を変化させることにより、特に VEGF 産生を抑制することから、例えば癌治療剤、特に固形癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血腫治療剤としての利用が期待される。さらに、試験例 4 の毒性試験で明らかなように、被検マウスの著しい体重減少を伴わない用量で WiDr ヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用効果が見られることから、式 (I) の化合物は、安全性の高い化合物である。したがって、遺伝子発現制御が有効な疾患、VEGF 産生抑制作用が有効な疾患および血管新生阻害作用が有効な疾患に対しては、予防・治療剤として有効である。「予防・治療」とは、予防もしくは治療又はそれらの両方を示す。本

発明の式 (I) の化合物は、より具体的には、抗癌剤として、特に固形腫瘍に対する抗癌剤・癌転移抑制剤として有効である。固形腫瘍としては、例えば膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、皮膚癌、肝癌、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、甲状腺癌、精巣腫瘍、絨毛癌、骨肉腫、軟部組織肉腫、及び卵巣癌が挙げられ、特に大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、頭頸部癌、卵巣癌等の癌が好ましい。また、白血病に対する抗がん剤としても有効である。さらに、血管腫治療剤としても有効である。また VEGF 産生阻害作用に基づく、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血管腫治療剤として有効である。これ以外にも、変形性関節炎、乾せん、遅延性過敏反応からなる炎症性疾患、アテローム性動脈硬化症に対する治療剤としても有効である。

該化合物を、注射剤として調製する場合は、主薬に必要により pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、関節内、静脈内用注射剤とする。

該化合物を各種疾患治療・予防剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤等として経口的に投与してもよいし、また噴霧剤、坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、年齢、肝疾患の種類等により著しく異なるが、通常成人 1 日当たり約 1mg~100mg を 1 日 1~数回にわけて投与する。

製剤化の際は通常製の担体を用い、常法により製造する。すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等とする。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

本発明によれば、本発明の式 (I) の化合物は、遺伝子発現を変化させることにより、特に VEGF 産生を阻害して血管新生を阻害し、*in-vivo* 固形腫瘍モデルにおいて優れた抗腫瘍効果を有するのみならず、水溶液中での安定性を併せもつことから、例えば癌治療剤、特に固形癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血腫治療剤等を提供することができる。

実施例

以下に、6-デオキシ11107Bの製造方法（実施例1～4）、6-デオキシ11107Bから6-デオキシ11107Dへの微生物変換反応（実施例5～11）、6-デオキシ11107D類縁体（実施例12～17）および6-デオキシ11107D誘導體（実施例18～60）からなる実施例ならびに参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

なお、以下に実施例の化学式において、使用される略号を示す。

DEIPS：ジエチルイソプロピルシリル基

EE：1-エトキシエチル基

TES：トリエチルシリル基

〔実施例1〕Mer-11107の変異株の取得

本発明は、ストレプトマイセス・エスピー・エムイーアール・11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107、受託番号 FERM BP-7812) をトリス・マレイン酸緩衝液 (pH 6.0) 中でN-メチル-N'-ニトロソ-N-ニトロソグアニジンによる変異処理 (100 μ g/mL、28℃、1時間) を行い、次いでイースト・麦芽寒天培地上に塗抹し、胞子を形成させた。得られた胞子を分取し、その一部を希釈してイースト・麦芽寒天培地上に塗抹し、コロニーを形成させた。各コロニーから菌体を分取し、2mLの種母培地 (グルコース2%、大豆粉 (エスサンミート、味の素社製) 1%、酵母エキス (オリエンタル酵母工業社製) 0.5%、塩化ナトリウム0.25%および炭酸カルシウム0.32%、pH 6.8) を入れた15mL試験管に接種し、25℃で2日間振とう培養機上で培養した。さらに種母培養液の0.5mL (残りは凍結保存した) を2mLの生産培地 (可溶性澱粉7%、グルテンミール0.8%、ファルマメディア0.8%および炭酸カルシウム0.1%; pH 7.5) を入れた15mL試験管に植え継ぎ、25℃で4日間振とう培養機上で培養した。培養液を酢酸エチルで抽出し、TLC

(Merck 5715、アセトン：トルエン＝1：1、リンモリブデン酸発色)で分析し、11107B (Rf：約0.5) 以外のスポットが現れる株、A-1543株を選択した。この菌株は、平成14年7月23日付で日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センターにFERM P-18942として寄託され、さらに平成15年7月28日付で日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IP0D) において、これを国際寄託FERM BP-8442に移管された。

[実施例2] A-1543の培養

あらかじめ凍結保存しておいたA-1543の種母を融解し、そのうち0.2 mLを20 mLの種母培地 (グルコース2%、大豆粉 (エスサンミート、味の素社製) 1%、酵母エキス (オリエンタル酵母工業社製) 0.5%、塩化ナトリウム0.25%および炭酸カルシウム0.32%; pH6.8) を入れた250 mL容の三角フラスコに接種し、25℃で3日間振とう培養機上で培養した。さらに種母培養液0.6 mLを60 mLの生産培地 (可溶性澱粉5%、グルテンミール1%、ファルマメディア2%および炭酸カルシウム0.1%; pH7.5) に植え継ぎ、25℃で5日間振とう培養機上で培養した。

[実施例3] 6-デオキシ11107Bおよび6-デオキシ11107BIの精製

実施例2の方法で調製された培養液 (1.2 L) を遠心分離機を用いて、ろ液と菌体に分離した。上清は酢酸エチル (1.2 L) にて抽出した。菌体はアセトン (500 mL) で抽出後、ろ過してアセトン抽出液を得た。アセトン抽出液を減圧下でアセトンを留去した後、酢酸エチル (1 L) で抽出した。それぞれの酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて脱水乾燥後、合わせて減圧下で濃縮し、531 mgの粗活性画分を得た。この粗活性画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kiesel gel 60, 25 g) に付し、トルエン (50 mL) で洗浄した後、トルエンおよび酢酸エチル (3:1; v/v) の混合溶液 (300 mL) で

溶出し、6-デオキシ11107Bを含む粗活性画分を161mg、6-デオキシ11107BIを含む粗活性画分を34mg得た。得られた6-デオキシ11107Bを含む粗活性画分を下記分取条件(A1)で分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に付し、溶出される6-デオキシ11107B画分を得た後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107Bを118.8mg得た。同様に6-デオキシ11107BIを含む粗活性画分についても下記分取条件(A2)でHPLCにて分画した後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107BIを11.0mg得た。

HPLC分取条件(A1)

カラム: CAPCELL PAK C18 UG120, $\phi 30 \times 250$ mm (資生堂社製)

流速: 20 mL/分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル/水 (60:40, v/v) アイソクラティック

HPLC分取条件(A2)

カラム: CAPCELL PAK C18 UG120, $\phi 30 \times 250$ mm (資生堂社製)

流速: 20 mL/分

検出: 240 nm

溶出液: アセトニトリル/水 (65:35, v/v) アイソクラティック

下記のHPLC分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。H

~~PLC分析条件(a)~~

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, $\phi 4.6 \times 250$ mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速：1 mL/分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル/水（60：40，v/v）アイソクラティック

保持時間：

6-デオキシ11107B：12.0分

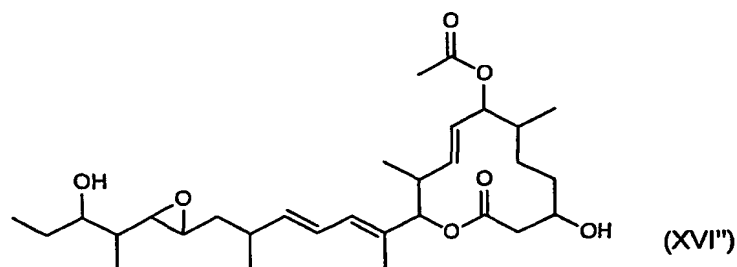
6-デオキシ11107BI：26.4分

[実施例4] 6-デオキシ11107Bの理化学的性質

6-デオキシ11107Bの理化学的性質を以下に示した。6-デオキシ11107Bは式 (XVI') で表わされる構造であることが決定された。

1. 性状：無色粉末
2. 分子量：520，ESI-MS 543 (M+Na)⁺，ESI-MS 519 (M-H)⁻
3. 溶解性：ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
4. 呈色反応：ヨード、硫酸、リンモリブデン酸に陽性
5. 紫外線吸収スペクトル(メタノール、極大値) nm：240 (ε 33500)
6. 赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹：3449，2965，1734，1456，1372，1242，1170
7. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD，400MHz)：δ ppm (積分，多重度，結合定数 J (Hz))：0.87 (3H，d，J=7.0Hz)，0.90 (3H，d，J=7.0Hz)，0.94 (3H，d，J=7.3Hz)，0.97 (3H，d，J=7.0Hz)，1.08 (3H，d，J=7.0Hz)，1.17-1.21 (1H，m)，1.24-1.36 (2H，m)，1.42-1.52 (3H，m)，1.61-1.66 (3H，m)，1.74 (3H，d，J=1.1Hz)，1.89-1.96 (1H，m)，2.00 (3H，s)，2.41-2.47 (1H，m)，2.43

(1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.51–2.58 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.7, 13.9$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.51 (1H, dt, $J=4.4, 8.4$ Hz), 3.75–3.80 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=8.8, 10.6$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 15.0 Hz), 5.49 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 6.08 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.6, 15.0$ Hz)

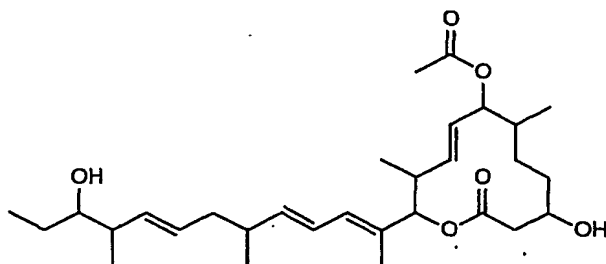


[実施例5] 6-デオキシ11107BIの理化学的性質

6-デオキシ11107BIの理化学的性質を以下に示した。6-デオキシ11107BIは下記で表わされる構造であることが決定された。

1. 分子量: 504, ESI-MS 527 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 503 ($M-H$)⁻
2. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400 MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)): 0.86 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
~~0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz),~~
 0.98 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.25–1.35 (3H, m), 1.53–1.61 (3H, m), 1.72 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 1.89–1.95 (1

H, m), 2.00 (3H, s), 2.02–2.05 (2H, m), 2.10 (1H, dd, $J=7.0, 14.3$ Hz), 2.27–2.31 (1H, m), 2.43 (1H, dd, $J=5.1, 13.9$ Hz), 2.50–2.56 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.3, 13.9$ Hz), 3.18 (1H, dt, $J=3.3, 8.8$ Hz), 3.75–3.80 (1H, m), 4.91 (1H, covered with H_2O), 5.00 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.32 (1H, dd, $J=7.3, 15.4$ Hz), 5.38 (1H, dd, $J=6.2, 15.4$ Hz), 5.41 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.49 (1H, dd, $J=9.2, 15.4$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J=7.7, 15.0$ Hz), 6.06 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz)



〔実施例6〕 6-デオキシ11107Bから6-デオキシ11107Dへの変換菌株の取得

土壌から分離された菌株の斜面培地（イースト・麦芽寒天培地）から1白金耳を20 mLの種母培地（可溶性澱粉2.4%、グルコース0.1%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）0.5%、牛肉エキス（Difco社製）0.3%、酵母エキス（Difco社製）0.5%、トリプトン・ペプトン（Difco社製）0.5%および炭酸カルシウム0.4%）を入れた250 mL容の三角フラスコに接種し、28℃で3日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。さらに種母培養液0.6 mLを60 mLの生産培地（馬鈴薯澱粉2%、グルコース2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウ

ム 0. 25 %, 炭酸カルシウム 0. 32 %, 硫酸銅 0. 0005 %, 塩化マンガン 0. 0005 % および 硫酸亜鉛 0. 0005 % ; pH 7. 4) の入った 500 mL 容の三角フラスコに植え継ぎ、28℃で4日間振とう培養機上で培養した。得られた培養液 2 mL を 15 mL 試験管に分注し、3000 rpm、5分間の遠心分離によって集菌し、50 mM リン酸緩衝液 (pH 6. 0) 2 mL に懸濁した。次に基質である 6-デオキシ 11107 B を 5 mg/mL ジメチルスルホキシド溶液として調製し、それぞれ 0. 04 mL 添加した。添加後 28℃で23時間振とうし、水酸化反応を行った。反応後、HPLC 分析を行い、6-デオキシ 11107 D のピークが現れる株、A-1544 株と A-1545 株の2株を選択した。これらの菌株は、平成14年7月23日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センターに FERM P-18943 および FERM P-18944 として寄託され、さらに平成15年7月30日付で日本国 305-8566 茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) において、それぞれ国際寄託 FERM BP-8446 および FERM BP-8447 に移管された。

下記の HPLC 分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。HPLC 分析条件 (b)

カラム: CAPCELL PAK C18 SG120, $\phi 4.6 \times 250$ mm (資生堂社製)

温度: 40℃

流速: 1 mL/分

検出: 240 nm

~~溶出液: アセトニトリル/水 (50:50, v/v) アイソクラテック~~

保持時間:

6-デオキシ 11107 B: 27. 2 分

6-デオキシ 11107 D: 8. 2 分

[実施例7] A-1544の培養

A-1544の斜面培地（イースト・麦芽寒天培地）から1白金耳を25mLの種母培地（馬鈴薯澱粉2%、グルコース2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、硫酸銅0.0005%、塩化マンガン0.0005%および硫酸亜鉛0.0005%；pH7.4）を入れた250mL容の三角フラスコに接種し、28℃で3日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。この培養液0.75mLを2mL容のセラムチューブ（住友ペークライト社製）に分注し、同量の40%グリセロール水溶液を添加し、攪拌後-70℃で凍結し、凍結種母を作製した。この凍結種母を融解し、そのうち0.25mLを25mLの種母培地（馬鈴薯澱粉2%、グルコース2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、硫酸銅0.0005%、塩化マンガン0.0005%および硫酸亜鉛0.0005%；pH7.4）を入れた250mL容の三角フラスコに接種し、28℃で2日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。さらに種母培養液0.25mLを25mLの生産培地（馬鈴薯澱粉2%、グルコース2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、硫酸銅0.0005%、塩化マンガン0.0005%および硫酸亜鉛0.0005%；pH7.4）の入った250mL容の三角フラスコに植え継ぎ、25℃で4日間振とう培養機上で培養した。

[実施例8] 微生物変換反応による6-デオキシ11107Dの生産

実施例7の方法にて得られたA-1544株培養液（25mL/250mL容三角フラスコ、30本）、それぞれについて3000rpm、10分間の遠心分離によって集菌し、50mMリン酸緩衝液（pH6.0）25mLに懸濁した。次に基質である6-デオキシ11107Bを50mg/mLジメチルスルホキシド溶液として調製し、それぞれ0.25mL添加した。添加後、28℃で22時間振とうし、

水酸化反応を行った。反応終了後、5000 rpm、20分間の遠心分離によって、ろ液と菌体に分離した。上清は酢酸エチル（750 mL）にて抽出した。菌体はアセトン（500 mL）で抽出後、ろ過してアセトン抽出液を得た。アセトン抽出液を減圧下でアセトンを留去した後、酢酸エチル（750 mL）で抽出した。それぞれの酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて脱水乾燥後、合わせて減圧下で濃縮し、365 mgの粗活性画分を得た。この粗活性画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Kiesel gel 60, 35 g）に付し、トルエン（70 mL）で洗浄した後、トルエンおよびアセトン（4：1；v/v）の混液（500 mL）、トルエンおよびアセトン（2：1；v/v）の混液（300 mL）で溶出し、6-デオキシ11107Dおよび6-デオキシ11107BPを含む粗活性画分を139 mg、6-デオキシ11107AVを含む粗活性画分を78 mg、6-デオキシ11107D 20-OH、6-デオキシ11107Fを含む粗活性画分を78 mg得た。得られた6-デオキシ11107Dおよび6-デオキシ11107BPを含む粗活性画分を下記分取条件（B1）で分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に付し、溶出される6-デオキシ11107Dおよび6-デオキシ11107BP画分を得た後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107D（67.0 mg）および6-デオキシ11107BP（8.1 mg）を得た。同様に6-デオキシ11107AVを含む粗活性画分については上記分取条件（A1）で、6-デオキシ11107D 20-OHおよび6-デオキシ11107Fを含む粗活性画分については下記分取条件（B2）でHPLCにて分画した後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107AV（9.3 mg）、6-デオキシ11107D 20-OH（19.9 mg）および6-デオキシ11107F（22.1 mg）を得た。

〔実施例9〕A-1545株の培養

A-1545の斜面培地（イースト・麦芽寒天培地）から1白金耳を25 mLの種母培地（馬鈴薯澱粉2%、グルコース2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.

3.2%、硫酸銅0.0005%、塩化マンガン0.0005%および硫酸亜鉛0.0005%；pH7.4)を入れた250mL容の三角フラスコに接種し、28℃で3日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。この培養液0.75mLを2mL容のセラムチューブ（住友ベークライト社製）に分注し、同量の40%グリセロール水溶液を添加し、攪拌後-70℃で凍結し、凍結種母を作製した。この凍結種母を融解し、そのうち0.25mLを25mLの種母培地（馬鈴薯澱粉2%、グルコース2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、硫酸銅0.0005%、塩化マンガン0.0005%および硫酸亜鉛0.0005%；pH7.4)を入れた250mL容の三角フラスコに接種し、28℃で2日間振とう培養機上で培養して種母培養液を得た。さらに種母培養液0.25mLを25mLの生産培地（馬鈴薯澱粉2%、グルコース2%、大豆粉（エスサンミート、味の素社製）2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、硫酸銅0.0005%、塩化マンガン0.0005%および硫酸亜鉛0.0005%；pH7.4)の入った250mL容の三角フラスコに植え継ぎ、25℃で4日間振とう培養機上で培養した。

【実施例10】微生物変換反応による6-デオキシ11107Dの生産

実施例9の方法にて得られたA-1545株培養液（25mL/250mL容三角フラスコ、40本）、それぞれについて3000rpm、10分間の遠心分離によって集菌し、50mMリン酸緩衝液（pH6.0）25mLに懸濁した。次に基質である6-デオキシ11107Bを50mg/mLジメチルスルホキシド溶液として調製し、それぞれ0.25mL添加した。添加後、28℃で22時間振とうし、水酸化反応を行った。反応終了後、5000rpm、20分間の遠心分離によって、

ろ液と菌体に分離した。上清は酢酸エチル（1L）にて抽出した。菌体はアセトン

（500mL）で抽出後、ろ過してアセトン抽出液を得た。アセトン抽出液を減圧下でアセトンを留去した後、酢酸エチル（1L）で抽出した。それぞれの酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて脱水乾燥後、合わせて減圧下で濃縮し、5

37mgの粗活性画分を得た。この粗活性画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kiesel gel 60, 50g) に付し、トルエン (100mL) で洗浄した後、トルエンおよびアセトン (4:1; v/v) の混液 (600mL)、トルエンおよびアセトン (2:1; v/v) の混液 (600mL) で溶出し、6-デオキシ11107Dを含む粗活性画分を112mg 6-デオキシ11107D 20-0H、6-デオキシ11107D 17-0Hおよび6-デオキシ11107D 17-0H (17位エピ体) を含む粗活性画分を47mg得た。得られた6-デオキシ11107Dを含む粗活性画分を下記分取条件 (B1) で分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に付し、溶出される6-デオキシ11107D画分を得た後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107D (67.2mg) を得た。同様に6-デオキシ11107AVを含む粗活性画分については上記分取条件 (A1) で、6-デオキシ11107D 20-0H、6-デオキシ11107D 17-0Hおよび6-デオキシ11107D 17-0H (17位エピ体) を含む粗活性画分については下記分取条件 (B2) でHPLCにて分画した後、溶媒を留去することにより、6-デオキシ11107AV (5.7mg)、6-デオキシ11107D 20-0H (9.0mg)、6-デオキシ11107D 17-0H (5.9mg) および6-デオキシ11107D 17-0H (17位エピ体) (6.4mg) を得た。

HPLC分取条件 (B1)

カラム: CAPCELL PAK C18 UG120, $\phi 30 \times 250$ mm (資生堂社製)

流速: 20mL/分

検出: 240nm

溶出液: アセトニトリル/水 (40:60, v/v) アイソクラティック

HPLC分取条件 (B2)

カラム: CAPCELL PAK C18 UG120, $\phi 30 \times 250$ mm (資生堂社製)

流速：20 mL/分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル/水（35：65，v/v）アイソクラティック

下記のHPLC分析条件にて分析を行った場合の上記化合物の保持時間を示す。

HPLC分析条件（c）

カラム：CAPCELL PAK C18 SG120， ϕ 4.6×250 mm（資生堂社製）

温度：40℃

流速：1 mL/分

検出：240 nm

溶出液：アセトニトリル/水（45：55，v/v）アイソクラティック

保持時間：

6-デオキシ11107D：12.5分

類縁体1（6-デオキシ11107BP）：11.4分

類縁体2（6-デオキシ11107D 20-OH）：7.3分

類縁体3（6-デオキシ11107F）：4.6分

類縁体4（6-デオキシ11107D 17-OH）：7.8分

類縁体5（6-デオキシ11107D 17-OH）：8.3分

類縁体6（6-デオキシ11107AV）：17.8分

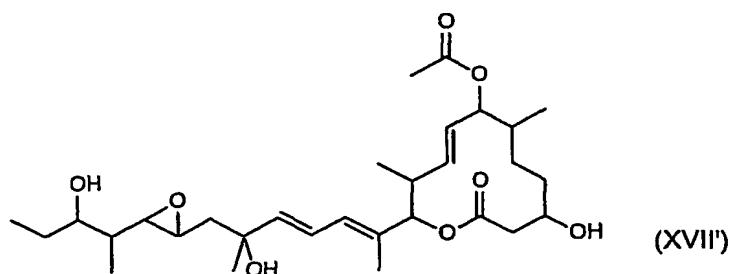
【実施例11】 6-デオキシ11107Dの理化学的性質

6-デオキシ11107Dの理化学的性質を以下に示した。6-デオキシ11107Dは式（XVII'）表わされる構造であることが決定された。

1. ~~分子量：536，ESI-MS 559 (M+Na)⁺，ESI-MS 53~~
5 (M-H)⁻

2. ¹H-NMRスペクトル（CD₃OD，400 MHz）： δ ppm（積分，多重度，結合定数 J（Hz））：0.87（3H，d，J=7.0 Hz），

0.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.21–1.26 (1H, m), 1.29–1.37 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.44–1.52 (2H, m), 1.60–1.64 (1H, m), 1.65 (1H, dd, $J=6.2, 13.9$ Hz), 1.77 (3H, d; $J=1.1$ Hz), 1.86 (1H, dd, $J=5.4, 13.9$ Hz), 1.89–1.94 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.50–2.60 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.3, 13.9$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 6.2$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.4$ Hz), 3.75–3.80 (1H, m), 4.90 (1H, covered with H_2O), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)

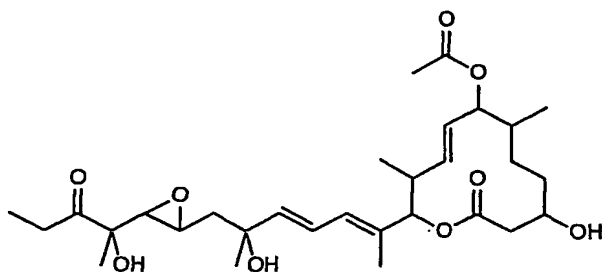


[実施例12] 類縁体1 (6-デオキシ11107BP) の理化学的性質

類縁体1の理化学的性質を以下に示した。類縁体1は下記で表わされる構造であることが決定された。

1. 分子量: 550, ESI-MS 573 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 549 ($M-H$)⁻
2. ¹H-NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz): δ ppm (積分, 多

重度, 結合定数 J (Hz) : 0.86 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.0$ Hz),
 1.25 (3H, s), 1.29–1.35 (2H, m), 1.34 (3H, s),
 1.58–1.65 (2H, m), 1.68 (1H, dd, $J=6.2, 13.9$ Hz),
 1.77 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz),
 1.88–1.93 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J=5.1, 14.3$ Hz),
 2.52–2.58 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.3, 14.3$ Hz),
 2.61–2.76 (2H, m), 3.00 (1H, d, $J=2.2$ Hz),
 3.17 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.75–3.80 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=9.2, 10.3$ Hz),
 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz),
 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.87 (1H, d, $J=15.4$ Hz),
 6.14 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz)

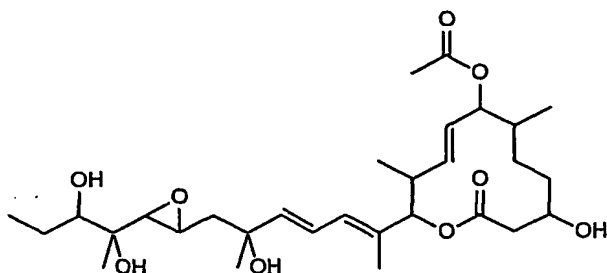


[実施例13] 類縁体2 (6-デオキシ11107D 20-OH) の理化学的性質

類縁体2の理化学的性質を以下に示した。類縁体2は下記で表わされる構造であることが決定された。

- 分子量: 552, ESI-MS 575 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 551 ($M-H$)⁻

2. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz) : δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) : 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.04 (3H, s), 1.25–1.35 (3H, m), 1.35 (3H, s), 1.55–1.65 (2H, m), 1.69 (1H, dd, $J=5.9, 13.9$ Hz), 1.72–1.77 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.9, 13.9$ Hz), 1.88–1.95 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.43 (dd, $J=5.4, 13.9$ Hz), 2.50–2.60 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.3, 13.9$ Hz), 2.90 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 3.10 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J=2.0, 10.7$ Hz), 3.75–3.81 (1H, m), 4.71 (1H, dd, $J=9.2, 10.3$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=8.8, 15.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=8.9, 15.0$ Hz), 5.87 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz)

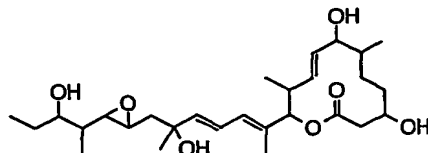


[実施例14] 類縁体3 (6-デオキシ11107F) の理化学的性質

類縁体3の理化学的性質を以下に示した。類縁体3は下記で表わされる構造であることが決定された。

1. 分子量: 494, ESI-MS 517 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, ESI-MS 493 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

2. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz) : δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) : 0.90 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.21–1.26 (2H, n), 1.27–1.30 (1H, m), 1.34 (3H, s), 1.43–1.54 (2H, m), 1.57–1.68 (3H, m), 1.78 (3H, s), 1.87 (1H, dd, $J=5.1, 13.9$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 14.3$ Hz), 2.52–2.58 (1H, m), 2.57 (1H, dd, $J=3.3, 14.3$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 9.2$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J=9.5, 9.9$ Hz), 3.73–3.79 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.31 (1H, dd, $J=9.5, 15.0$ Hz), 5.47 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)



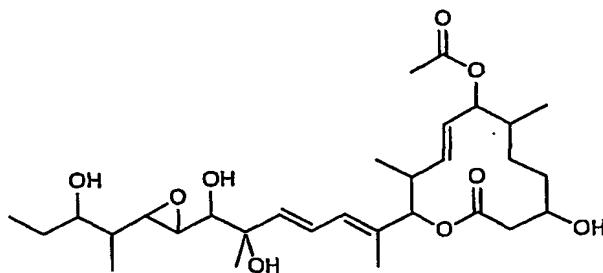
【実施例15】 類縁体4 (6-デオキシ11107D 17-OH) の理化学的性質

類縁体4の理化学的性質を以下に示した。類縁体4は下記で表わされる構造であることが決定された。

1. 分子量: 552, ESI-MS 575 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, ESI-MS 551 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

2. ^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400MHz) : δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) : 0.87 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 0.88 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$

Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.25–1.25 (3H, m), 1.32 (3H, s), 1.44–1.55 (2H, m), 1.57–1.67 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.88–1.95 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J=3.3, 13.9$ Hz), 2.51–2.61 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J=2.2, 6.6$ Hz), 3.12 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 3.54 (1H, dt, $J=4.8, 7.7$ Hz), 3.74–3.81 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=9.1, 10.3$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=9.1, 14.7$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=8.8, 14.7$ Hz), 5.92 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.14 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz)

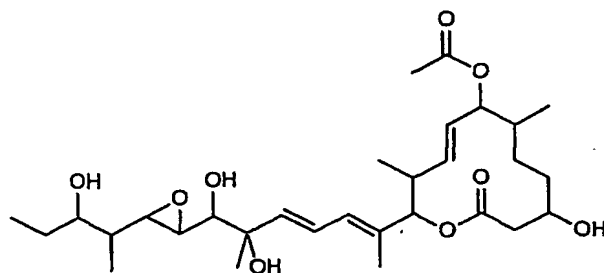


[実施例16] 類縁体5 (6-デオキシ11107D 17-OH) の理化学的性質

類縁体5の理化学的性質を以下に示した。類縁体5は下記で表わされる構造であることが決定された。なお、本化合物は類縁体4の17位の水酸基の立体異性体である。

1. 分子量: 552, ESI-MS 575 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 551 ($M-H$)⁻
2. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz): δ ppm (積分, 多

重度, 結合定数 J (Hz)) : 0.87 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$
 Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.20–1.40 (3
 H, m), 1.34 (3H, s), 1.43–1.67 (4H, m), 1.
 77 (3H, s), 1.87–1.96 (1H, m), 2.00 (3H, s),
 2.43 (1H, dd, $J=5.1, 13.9$ Hz), 2.57 (1H, d
 d, $J=3.3, 13.9$ Hz), 2.54–2.55 (1H, m), 2.
 93–2.96 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 3.
 52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4$ Hz), 3.74–3.81 (1H,
 m), 4.91 (1H, covered with H_2O), 5.01 (1
 H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=8.8, 15.$
 0 Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.93
 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=11.0$ Hz),
 6.59 (1H, dd, $J=11.0, 15.9$ Hz)



[実施例17] 類縁体6 (6-デオキシ11107AV) の理化学的性質

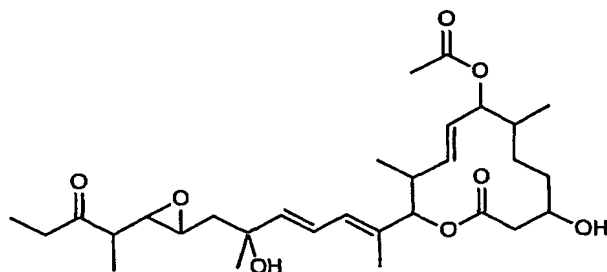
類縁体6の理化学的性質を以下に示した。類縁体6は下記で表わされる構造であることが決定された。

1. 分子量: 534, ESI-MS 557 ($M+Na$)⁺, ESI-MS 53

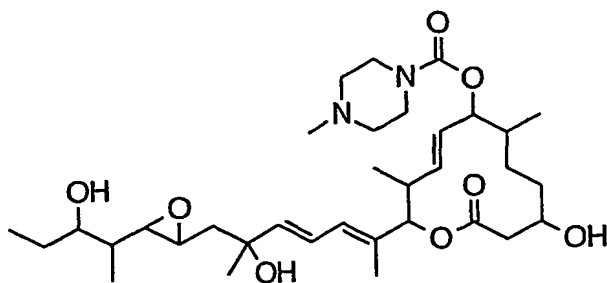
~~3 ($M-H$)⁻~~

2. 1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz) : δ ppm (積分, 多
 重度, 結合定数 J (Hz)) : 0.87 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
 0.97 (3H, d, $J=7.7$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.3$

Hz), 1.07 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.28–1.32 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.58–1.64 (2H, m), 1.63 (1H, dd, $J=6.6, 14.3$ Hz), 1.77 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1.88–1.94 (1H, m), 1.89 (1H, dd, $J=5.1, 14.3$ Hz), 2.28–2.35 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 14.3$ Hz), 2.52–2.63 (4H, m), 2.75 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 2.91 (1H, dt, $J=2.2, 6.6$ Hz), 3.75–3.80 (1H, m), 4.91 (1H, dd, $J=8.8, 10.3$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=8.8, 15.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0$ Hz), 5.86 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz)

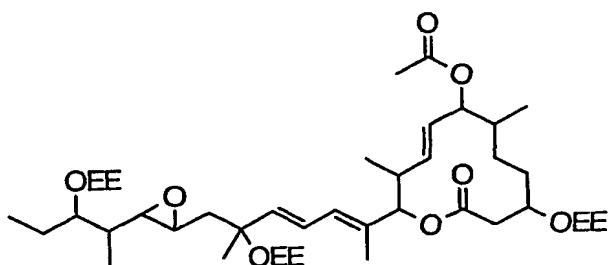


【実施例 18】 (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21 - トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 7 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル) オキシ - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (化合物 18)



(実施例 18-1 工程)

(1) (8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 16, 21-トリス(1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

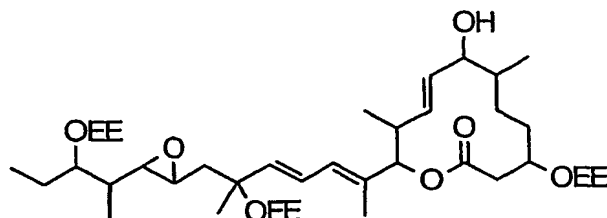


(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(6-デオキシ11107D) (129mg, 240 μmol) を塩化メチレン(2mL)に溶解し、エチルビニルエーテル(1.4mL, 14.4mmol) およびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(19.9mg, 79.2 μmol) を室温で加え、同温にて反応液を4.5時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル(30mL)にて希釈し、精製水(10mL) および飽和食塩水(10mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮し、標記化合物の粗生成物(188mg)を得た。

ESI-MS m/z 775 ($M+Na$)⁺.

(実施例 18-2 工程)

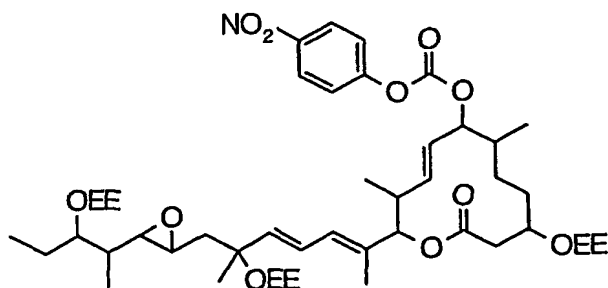
(2) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリス (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 16, 21-トリス (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリドの粗生成物 (186mg) をメタノール (2mL) に溶解し、反応液に炭酸カリウム (75.0mg, 543 μmol) を加え、室温で反応液を3時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル (50mL) で希釈し、飽和食塩水 (10mL) で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 \rightarrow 2:1) にて精製し、標記化合物 (131mg, 185 μmol , 78.6%, 2工程) を無色油状物として得た。
ESI-MS m/z 733 ($M+Na$)⁺.

(実施例18-3工程)

(3) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリス (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(4-ニトロフェノキシ)カルボキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

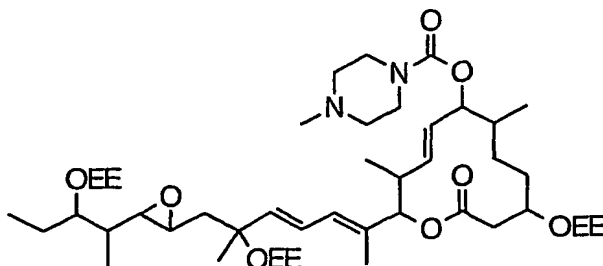


(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリス (1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (129 mg, 182 μ mol) を塩化メチレン (1 mL) に溶解し、反応液にトリエチルアミン (127 μ L, 911 μ mol) および4-ジメチルアミノピリジン (67.0 mg, 548 μ mol) を加え、室温で反応液を30分撹拌した。これに4-ニトロフェニルクロロホルメート (112 mg, 556 μ mol) の塩化メチレン溶液 (1 mL) を滴下し、室温で反応液を3.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (30 mL) にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) および精製水 (10 mL) で2回ならびに飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60, 63-200 μ m; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 \rightarrow 4:1) にて精製し、標記化合物 (137 mg, 156 μ mol, 85.8%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 898 ($M+Na$)⁺.

(実施例 18-4 工程)

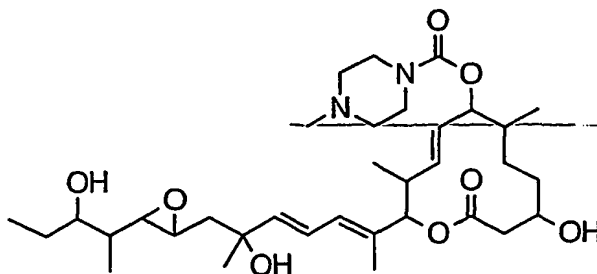
~~(4) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリス (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド~~



(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリス (1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7- (4-ニトロフェノキシ) カルボキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (26.6 mg, 30.4 μmol) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (4.4 μL , 49 μmol) のテトラヒドロフラン溶液 (0.5 mL) を加え、2.5 時間室温で攪拌した。この反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH Silica gel, 100 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、標記化合物 (25.1 mg, 30.0 μmol , 98.7%) を無色油状物として得た。ESI-MS m/z 837 ($M+H$)⁺.

(実施例 18-5 工程)

(5) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7- ((4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 18)

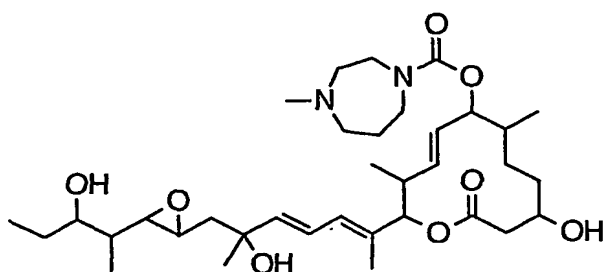


(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリス(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(25.1mg, 30.0 μmol)をテトラヒドロフラン:2-メチル-2-プロパノール=1:1の混合溶液(1mL)に溶解し、反応液にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(23.7mg, 94.3 μmol)を室温で加えた。同温にて反応液を24.5時間攪拌した後、さらにp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(8.7mg, 34.6 μmol)を加え4.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30mL)にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(6mL)、精製水(6mL)で2回および飽和食塩水(6mL)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後濃縮した。得られた濃縮物を薄層クロマトグラフィー(Fuji Silysia NH Silica gel Plate, クロロホルム:メタノール=40:1)にて精製し、標記化合物(12.2mg, 19.6 μmol , 65.3%)を無色油状物として得た。

^1H -NMRスペクトル(CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.19-1.37 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.40-1.65 (4H, m), 1.65 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{Hz}$), 1.77 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{Hz}$), 1.89-1.97 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.35-2.45 (5H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.7, 13.9\text{Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.88 (1H, d, $J=2.2, 5.5\text{Hz}$), 3.42-3.54 (5H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.79 (1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=8.8, 15.0\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.52 (1

H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$) ; ESI-MS m/z 621 ($M+H$)⁺.

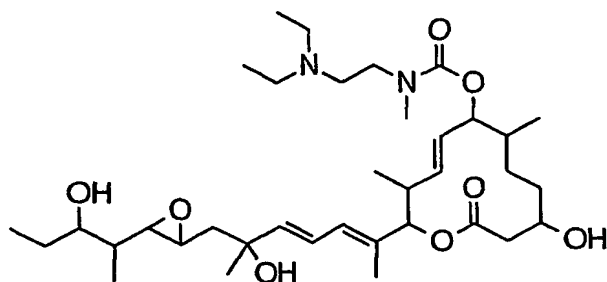
[実施例19] (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物19)



実施例18と同様な方法で標記化合物(無色油状物)を合成した。

¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.98-1.03 (3H, m), 1.20-1.68 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.83-1.98 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 13.9\text{ Hz}$), 2.50-2.66 (6H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=2.2, 6.2\text{ Hz}$), 3.44-3.59 (5H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$) ; ESI-MS m/z 635 ($M+H$)⁺.

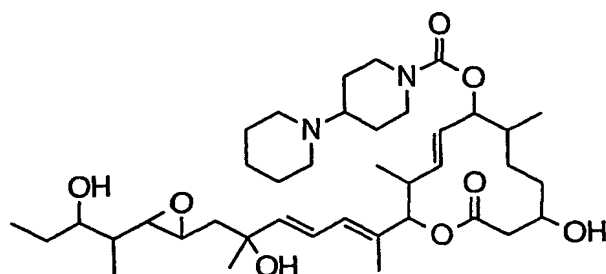
[実施例 20] (8E, 12E, 14E) - 7 - (N - (2 - (N', N' - ジエチルアミノ) エチル - N - メチル) カルバモイロキシ) - 3, 16, 21 - トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (化合物 20)



実施例 18 と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.98-1.11 (9H, m), 1.19-1.68 (8H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 1.88-1.98 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 2.51-2.63 (8H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.87-2.95 (4H, m), 3.30-3.39 (2H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.8\text{ Hz}$), 3.74-3.82 (1H, m), 4.80 (1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), ~~5.86 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$)~~, ~~6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$)~~, 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{ Hz}$) ; ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 21] (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 21)



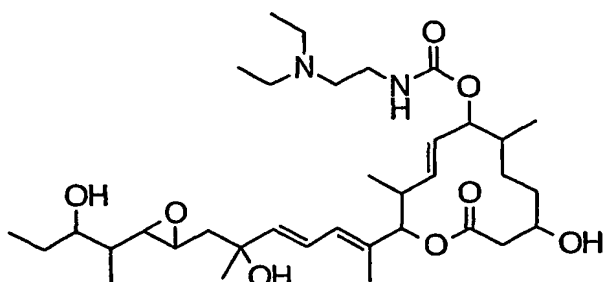
実施例 18 と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.19–1.67 (16H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.82–1.97 (4H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 2.42–2.61 (7H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.69–2.86 (2H, m), 2.88 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$), 3.73–3.81 (1H, m), 4.12–4.22 (2H, m), 4.77 (1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.43 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.49 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$); E

~~SI MS m/z 689 (M+H)⁺~~

[実施例 22] (8E, 12E, 14E) - 7-(N-(2-(N', N'-ジエチルアミノ)エチル)カルバモイロキシ)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6,

10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物22)

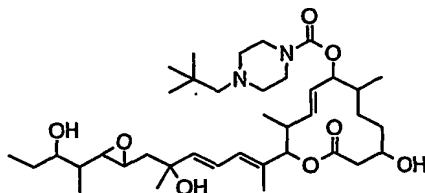


実施例18と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.05 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.19-1.65 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=5.5, 13.9\text{ Hz}$), 1.76 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.9\text{ Hz}$), 2.42 (1H, dd, $J=5.1, 13.9\text{ Hz}$), 2.51-2.59 (4H, m), 2.58 (4H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.5\text{ Hz}$), 3.15-3.20 (2H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{ Hz}$), 3.72-3.80 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=9.5, 9.5\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.41 (1H, dd, $J=9.2, 15.0\text{ Hz}$), 5.48 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 637 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

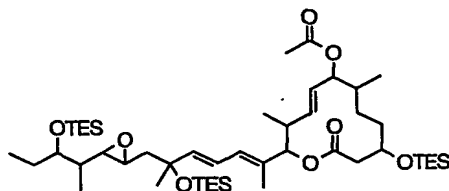
[実施例23] (8E, 12E, 14E)-7-((4-(2,2-ジメチルプロピ

ル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物23)



(実施例23-1工程)

(1) (8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-3, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



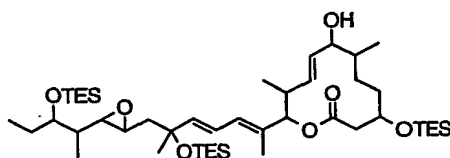
(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (54mg, 0.1mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (124mg, 1mmol) とトリエチルアミン (102mg, 1mmol) の塩化メチレン (2.5mL) 溶液を5℃に冷却し、これにトリエチルシリルクロリド (152mg, 1mmol) の塩化メチレン (0.5mL) 溶液を滴下した後、室温にて反応液を終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水にて洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N, 40-50μm; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:1

9→1:14)により精製し、標記化合物(77.1mg, 88%)を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 901 ($M+Na$)⁺.

(実施例23-2工程)

(2) (8E, 12E, 14E)-7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-3, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



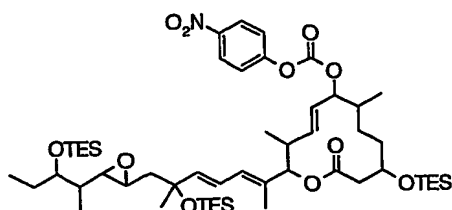
(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-3, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(77mg, 0.0875mmol)をメタノール(2mL)に溶解し、このメタノール溶液に炭酸カリウム(36.5mg, 0.262mmol)とメタノール(1mL)を加え、室温にて反応液を4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Kanto silica gel 60N, 40-50 μ m; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:9→1:6→1:4→1:3)により精製し、標記化合物(38.6mg, 50%)を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 859 ($M+Na$)⁺.

(実施例23-3工程)

(3) (8E, 12E, 14E)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-ニトロフェノキシ)カルボキシ)-3, 16, 21-トリス(トリエ

チルシロキシ) - 18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

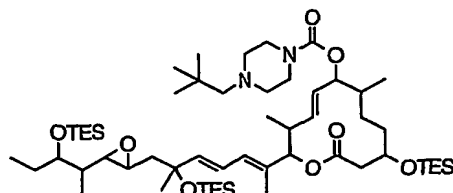


(8E, 12E, 14E) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-3, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ) - 18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (38.6 mg, 0.046 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (26 mg, 0.207 mmol) とトリエチルアミン (28 mg, 0.276 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を 5℃ に冷却し、これに 4-ニトロフェニルクロロホルメート (29 mg, 0.138 mmol) の塩化メチレン (1 mL) 溶液を滴下した後、5℃ にて反応液を 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を塩化アンモニウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60 N, 40-50 μm; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:14) により精製し、標記化合物 (46.1 mg, 100%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS m/z 1024 ($M+Na$)⁺.

(実施例 23-4 工程)

~~(4) (8E, 12E, 14E) - 7-((4-(2,2-ジメチルプロピル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-3, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ) - 18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド~~

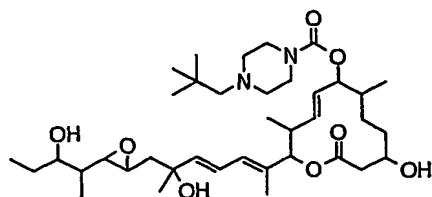


(8E, 12E, 14E) - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 7 - ((4 - ニトロフェノキシ) カルボキシ) - 3, 16, 21 - トリス (トリエチルシロキシ) - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (10 mg, 10 μ mol) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液に 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) ピペラジン ジトリフルオロ酢酸塩 (12 mg, 20 μ mol) と トリエチルアミン (10 mg, 0.1 mmol) のテトラヒドロフラン (0.7 mL) 溶液を滴下し、反応液を室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (Merck, Art 1.05628; 酢酸エチル - ヘキサン, 1 : 6) により精製し、標記化合物 (9.7 mg, 95%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 1019 ($M+H$)⁺.

(実施例 23 - 5 工程)

(5) (8E, 12E, 14E) - 7 - ((4 - (2, 2 - ジメチルプロピル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル) オキシ - 3, 16, 21 - トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (化合物 23)

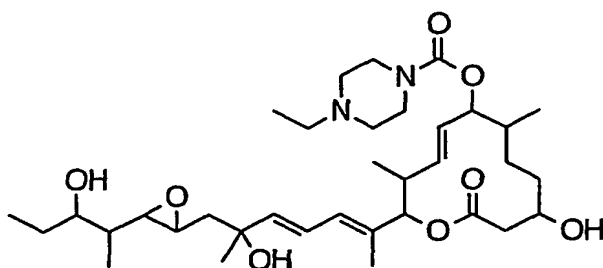


(8E, 12E, 14E) - 7 - ((4 - (2, 2 - ジメチルプロピル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル) オキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 3, 16, 21 - トリス (トリエチルシロキシ) - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (9.7 mg, 9.5 μ mol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を 5℃ に冷却し、これにテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 31 μ L, 31 μ mol) を滴下し、反応液を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (Fuji Silysia NH Silica gel plate; メタノール - 塩化メチレン, 1 : 49) により精製し、標記化合物 (6.3 mg, 98%) を無色油状物として得た。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.85 - 0.92 (15H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.19 - 1.69 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J = 0.8$ Hz), 1.86 (1H, dd, $J = 5.2, 14.0$ Hz), 1.87 - 1.97 (1H, m), 2.09 (2H, s), 2.38 - 2.61 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J = 2.0, 6.0$ Hz), 3.34 - 3.52 (4H, m), 3.52 (1H, ~~t-d, $J = 4.4, 7.6$ Hz~~), 3.74 - 3.81 (1H, m), 4.75 - 4.82 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J = 8.8, 14.8$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J = 9.2, 14.8$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.12 (1H, d,

$J=11.2\text{ Hz}$), 6.52 (1H , dd , $J=11.2, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 677 ($\text{M}+\text{H}^+$).

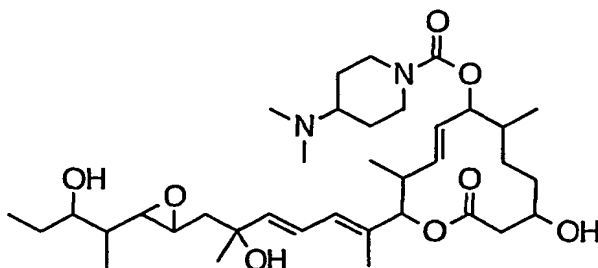
[実施例24] (8E, 12E, 14E)-7-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物24)



実施例23と同様な方法で標記化合物(無色油状物)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (3H , d , $J=6.4\text{ Hz}$), 0.90 (3H , d , $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H , t , $J=7.6\text{ Hz}$), 1.00 (3H , d , $J=6.8\text{ Hz}$), 1.11 (3H , t , $J=7.2\text{ Hz}$), $1.19-1.70$ (11H , m), 1.77 (3H , d , $J=0.8\text{ Hz}$), 1.86 (1H , dd , $J=5.6, 14.0\text{ Hz}$), $1.88-1.99$ (1H , m), $2.38-2.49$ (7H , m), $2.51-2.61$ (2H , m), 2.66 (1H , dd , $J=2.4, 8.0\text{ Hz}$), 2.89 (1H , dt , $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$), $3.40-3.57$ (5H , m), $3.74-3.82$ (1H , m), $4.76-4.83$ (1H , m), 5.01 (1H , d , $J=10.8\text{ Hz}$), 5.44 (1H , dd , $J=8.8, 15.2\text{ Hz}$), ~~5.51 (1H , dd , $J=9.2, 14.8\text{ Hz}$), 5.87 (1H , d , $J=15.2\text{ Hz}$)~~, 6.13 (1H , d , $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H , dd , $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($\text{M}+\text{H}^+$).

〔実施例 25〕 (8E, 12E, 14E) - 7 - ((4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) オキシ - 3, 16, 21 - トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (化合物 25)

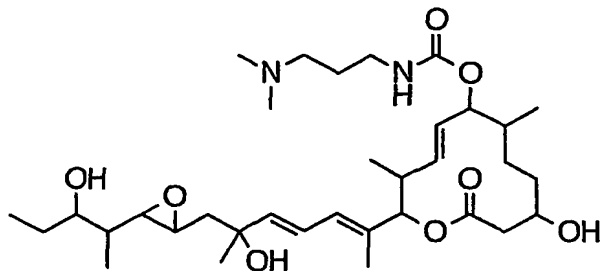


実施例 23 と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.19 - 1.70 (13H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 1.82 - 1.99 (4H, m), 2.28 (6H, s), 2.32 - 2.46 (2H, m), 2.50 - 2.62 (2H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 7.6\text{ Hz}$), 2.68 - 2.88 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 3.52 (1H, td, $J=4.4, 8.0\text{ Hz}$), 3.74 - 3.82 (1H, m), 4.11 - 4.21 (2H, m), 4.75 - 4.82 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=8.8, 15.2\text{ Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 14.8\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 649 - (M+H) $^+$.

〔実施例 26〕 (8E, 12E, 14E) - 7 - (N - (3 - (N', N' - ジメチルアミノ) プロピル) カルバモイロキシ) - 3, 16, 21 - トリヒドロキシ -

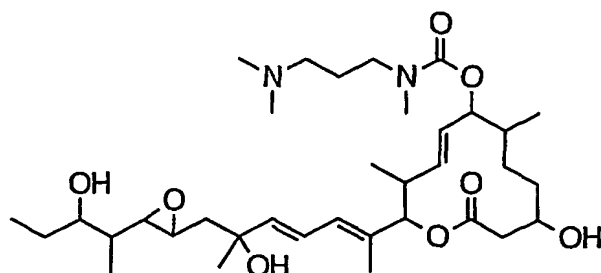
6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物26)



実施例18と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.19–1.71 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.82–1.90 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.42 (1H, dd, $J=5.4, 14.2\text{ Hz}$), 2.50–2.60 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.8\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.6\text{ Hz}$), 3.10 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.48–3.55 (1H, m), 3.72–3.82 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=9.4, 9.4\text{ Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.37–5.53 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 623 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

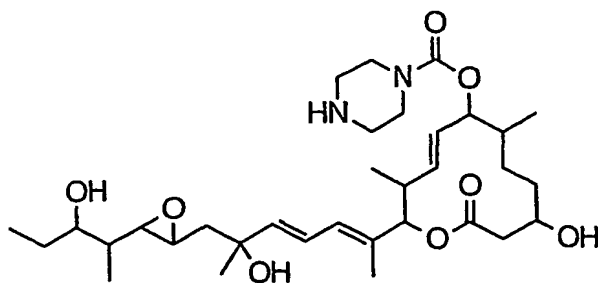
【実施例27】 (8E, 12E, 14E)-7-(N-(3-(N', N'-ジメチルアミノ)プロピル)-N-メチルカルバモイロキシ)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物27)



実施例 18 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.19–1.79 (10H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.82–1.98 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.28–2.37 (2H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{ Hz}$), 2.51–2.59 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.8\text{ Hz}$), 2.83–2.94 (4H, m), 3.22–3.37 (2H, covered with CD_3OD), 3.48–3.55 (1H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.70–4.96 (1H, covered with H_2O), 5.02 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.40–5.55 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 637 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

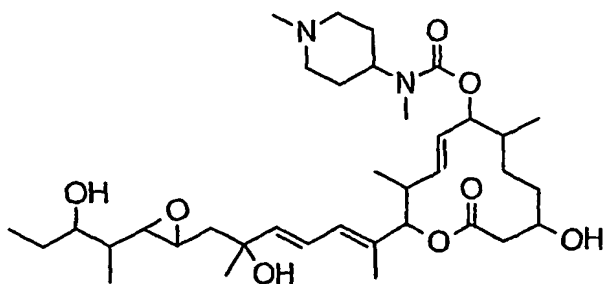
[実施例 28] (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((ピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 28)



実施例 18 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.19–1.37 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.40–1.54 (2H, m), 1.54–1.68 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.82–1.98 (2H, m), 2.35–2.46 (1H, m), 2.48–2.60 (2H, m), 2.62–2.68 (1H, m), 2.68–2.80 (4H, m), 2.82–2.92 (1H, m), 3.34–3.54 (5H, m), 3.72–3.82 (1H, m), 4.74–4.92 (1H, covered with H_2O), 5.01 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 5.34–5.54 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 607 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

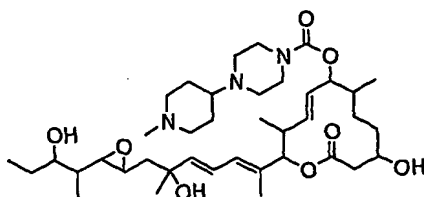
[実施例 29] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(1–メチルピペリジン–4–イル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 29)



実施例 18 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

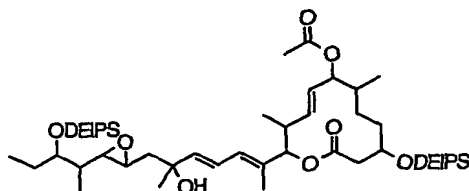
^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.00–1.04 (1H, m), 1.19–1.68 (11H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{ Hz}$), 1.90–1.98 (1H, m), 2.04–2.16 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.42–2.60 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{ Hz}$), 2.79 (3H, s), 2.84–2.98 (3H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{ Hz}$), 3.72–3.80 (1H, m), 3.82–3.98 (1H, m), 4.76–4.92 (1H, covered with H_2O), 5.01 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=9.2, 15.2\text{ Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 15.2\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 649 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 30] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–(1–メチルピペラジン–4–イル) ピペラジン–1–イル) カルボニル) オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 30)



(実施例 30-1 工程)

(1) (8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 21-ビス (ジエチルイソプロピルシロキシ) - 16-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

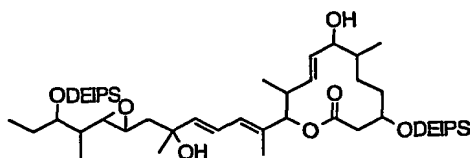


(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (177mg, 0.33mmol) とイミダゾール (450mg, 6.61mmol) の塩化メチレン (6mL) 溶液を 5℃ に冷却し、これにジエチルイソプロピルシリルクロリド (272mg, 1.65mmol) の塩化メチレン (1.5mL) 溶液を滴下して室温にて反応液を 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水で洗浄した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 6.0N, 40-100μm; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:19→1:9→1:6→1:4) により精製し、標記化合物 (242.9mg, 93%) を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 815 (M+Na)⁺.

(実施例 30-2 工程)

(2) (8E, 12E, 14E)-3, 21-ビス(ジエチルイソプロピルシロキシ)-7, 16-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

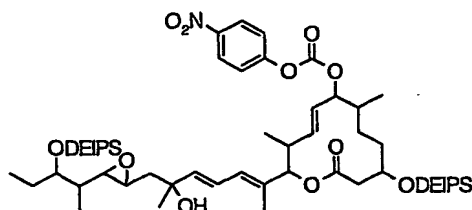


(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3, 21-ビス(ジエチルイソプロピルシロキシ)-16-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (307mg, 0.3868mmol) に 0.2M グアニジン/硝酸グアニジン溶液(メタノール-塩化メチレン, 9:1) (3.9mL, 0.78mmol) を加え、室温にて反応液を 13 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Kanto silica gel 60N, 40-50 μ m; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:4) により精製し、標記化合物(271.5mg, 93%)を無色油状物として得た。

ESI-MS m/z 773 ($M+Na$)⁺.

(実施例 30-3 工程)

(3) (8E, 12E, 14E)-3, 21-ビス(ジエチルイソプロピルシロキシ)-16-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(4-ニトロフェノキシ)カルボキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

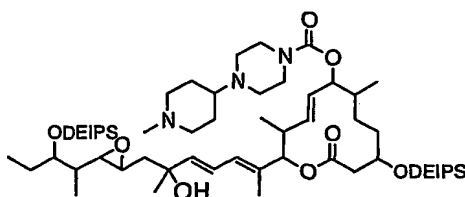


(8E, 12E, 14E) - 3, 21-ビス (ジエチルイソプロピルシロキシ) - 7, 16-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (271mg, 0.3605mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (22mg, 0.18mmol) とトリエチルアミン (369mg, 3.61mmol) の塩化メチレン (5mL) 溶液を5℃に冷却し、これに4-ニトロフェニルクロロホルメート (374mg, 1.8mmol) の塩化メチレン (3mL) 溶液を滴下した後、反応液を5～10℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N, 40-50μm; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:9→1:7→1:6) により精製し、標記化合物 (319.6mg, 97%) を淡黄色油状物として得た。

ESI-MS m/z 938 ($M+Na$)⁺.

(実施例30-4工程)

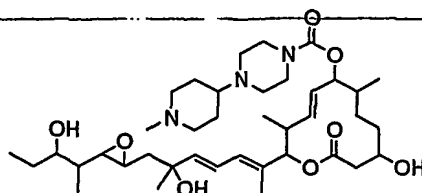
(4) (8E, 12E, 14E) - 3, 21-ビス (ジエチルイソプロピルシロキシ) - 16-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7- (~~(4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル~~) オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド



(8E, 12E, 14E) - 3, 21-ビス (ジエチルイソプロピルシロキシ) - 16-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-ニトロフェノキシ)カルボキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (29mg, 31.6 μmol) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液に1-(4-メチルピペリジン-1-イル) ピペラジン (11.7mg, 63.3 μmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液およびトリエチルアミン (13mg, 0.127mmol) を滴下して、室温にて反応液を2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (Fuji Silysia NH silica gel plate; 酢酸エチル-ヘキサン, 9:1) により精製し、標記化合物 (18.5mg, 61%) を無色油状物として得た。

(実施例30-5工程)

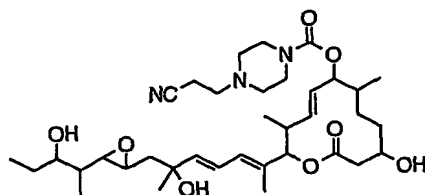
(5) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物30)



(8E, 12E, 14E)-3, 21-ビス(ジエチルイソプロピルシロキシ)-16-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド(18.5mg, 19.2 μmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液を5℃に冷却し、これにテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M テトラヒドロフラン溶液, 42.3 μL , 42.3 μmol)を滴下して、室温にて反応液を4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー(Fuji Silysia NH silica gel plate;メタノール-ジクロロメタン, 1:24)により精製し、標記化合物(7.6mg, 56%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(CD_3OD , 400MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.19-1.69 (13H, m), 1.77 (3H, s), 1.82-1.97 (4H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.24-2.32 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{Hz}$), 2.48-2.60 (6H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 2.87-2.95 (3H, m), 3.38-3.55 (5H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 4.75-4.82 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=8.8, 14.8\text{Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 14.8\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{Hz}$); ESI-MS m/z 704 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 31] (8E, 12E, 14E) - 7 - ((4 - (2 - シアノエチル) ピペラジン - 1 - イル) カルボニル) オキシ - 3, 16, 21 - トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 18, 19 - エポキシトリコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (化合物 31)

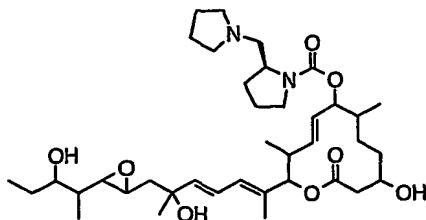


実施例 18 と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.19 - 1.69 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{ Hz}$), 1.88 - 1.98 (1H, m), 2.38 - 2.51 (5H, m), 2.52 - 2.60 (2H, m), 2.61 - 2.70 (5H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$), 3.40 - 3.56 (5H, m), 3.74 - 3.81 (1H, m), 4.76 - 4.82 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=8.8, 14.8\text{ Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 14.8\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$) ; ESI-MS m/z 660 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 682 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[実施例 32] (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21 - トリヒドロキシ - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチル - 7 - (((2S) - 2 - ((ピロリジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) カルボニル) オキシ - 18, 19 -

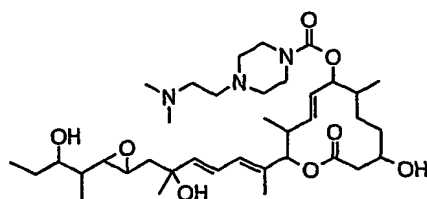
エボキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物32)



実施例30と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 0.97-1.07 (3H, m), 1.19-2.03 (25H, m), 2.38-2.69 (10H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$), 3.30-3.40 (1H, covered with CD_3OD), 3.52 (1H, td, $J=4.4, 8.4\text{ Hz}$), 3.73-3.81 (1H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 4.74-4.86 (1H, covered with H_2O), 5.02 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.40-5.55 (2H, m), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 675 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

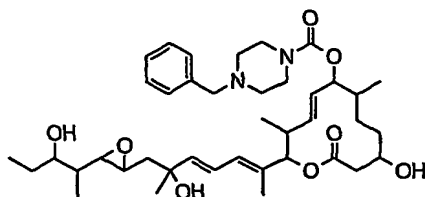
[実施例33] (8E, 12E, 14E)-7-((4-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エボキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物33)



実施例 30 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.19–1.69 (11H, m), 1.77 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{ Hz}$), 1.88–1.98 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.39–2.49 (5H, m), 2.49–2.61 (6H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.0, 6.0\text{ Hz}$), 3.40–3.56 (5H, m), 3.75–3.81 (1H, m), 4.75–4.83 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.44 (1H, dd, $J=8.8, 14.8\text{ Hz}$), 5.50 (1H, dd, $J=9.2, 14.8\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$) ; ESI-MS m/z 678 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

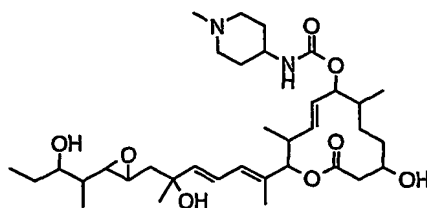
[実施例 34] (8E, 12E, 14E)–7–((4–ベンジルピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 34)



実施例 18 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.14–1.32 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.36–1.70 (5H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 1.78–1.96 (2H, m), 2.36–2.48 (5H, m), 2.52–2.60 (2H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 10.4\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=1.6, 5.2\text{ Hz}$), 3.41–3.58 (7H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.78 (1H, dd, $J=9.0, 9.0\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 5.44–5.54 (2H, m), 5.87 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{ Hz}$), 7.22–7.38 (5H, m); ESI-MS m/z 697 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

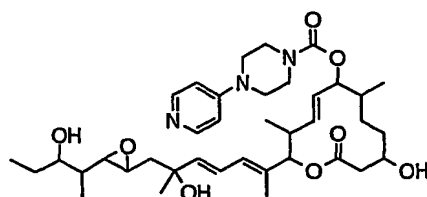
[実施例 35] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–(1–メチルピペリジン–4–イル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 35)



実施例 18 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.20–1.32 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.36–1.72 (5H, m), 1.77 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 1.80–1.90 (6H, m), 2.04–2.18 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J=5.6, 14.8\text{ Hz}$), 2.51–2.59 (2H, m), 2.67 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{ Hz}$), 2.78–2.86 (2H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 3.35–3.40 (1H, m), 3.48–3.54 (1H, m), 3.74–3.80 (1H, m), 4.70–4.79 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.38–5.42 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

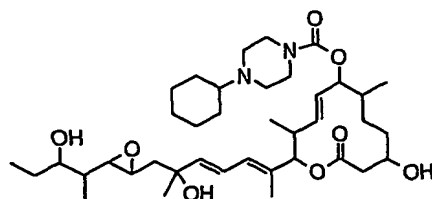
[実施例 36] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシー–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–(ピリジン–4–イル)ピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 36)



実施例 18 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.20–1.32 (3H, m), 1.34 (3H, s), 1.35–1.70 (5H, m), 1.77 (3H, s), 1.82–2.01 (2H, m), 2.43 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{ Hz}$), 2.51–2.62 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 3.38–3.48 (4H, m), 3.49–3.55 (1H, m), 3.56–3.66 (4H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.80–4.92 (1H, covered with H_2O), 5.02 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.40–5.56 (2H, m), 5.87 (1H, d, $J=14.8\text{ Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 684 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

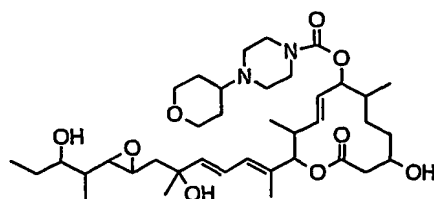
[実施例 37] (8E, 12E, 14E)–7–((4–シクロヘキシルピペラジン–1–イル) カルボニル) オキシ–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エボキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オサド (化合物 37)



実施例 18 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.08–1.41 (8H, m), 1.34 (3H, s), 1.41–1.70 (6H, m), 1.70–1.98 (6H, m), 1.77 (3H, s), 2.25–2.35 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.4, 14.2\text{ Hz}$), 2.50–2.63 (6H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.8\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.6\text{ Hz}$), 3.37–3.55 (5H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.75–4.82 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.40–5.54 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 689 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

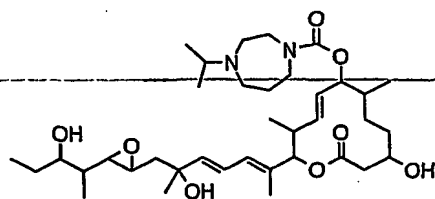
[実施例 38] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–(テトラヒドロピラン–4–イル) ピペラジン–1–イル) カルボニル) オキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 38)



実施例 18 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.20–1.98 (14H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.38–2.62 (8H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.8\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.6\text{ Hz}$), 3.37–3.56 (7H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 3.94–4.02 (2H, m), 4.76–4.82 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 5.40–5.54 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 691 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 39] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–7–((4–イソプロピルホモピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 39)



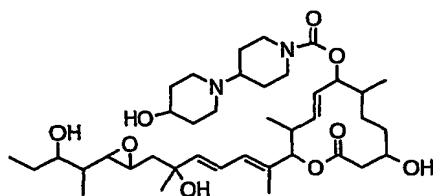
実施例 30-3 工程で得られた (8E, 12E, 14E)-3, 21-ビス (ジエチルイソプロピルシロキシ) -16-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-ニトロフェノキシ)カルボキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (31mg, 0.034 mmol) をテトラヒドロフラン (2mL) に溶解した後、1-イソプロピルホモピペラジン (9.7mg, 0.068 mmol) およびトリエチルアミン (10.3mg, 0.10 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温にて反応液を 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈したのち、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過したのち溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH Silica gel; 酢酸エチル-ヘキサン, 20:80→25:75) にて精製し、(8E, 12E, 14E)-3, 21-ビス (ジエチルイソプロピルシロキシ) -16-ヒドロキシ-7-((4-イソプロピルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (26mg, 0.028 mmol) を得た。ESI-MS m/z 919 ($M+H$)⁺.

このもの (25mg, 0.027 mmol) をテトラヒドロフラン (1mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0M テトラヒドロフラン溶液, 0.081mL, 0.081 mmol) を滴下し、窒素雰囲気下、室温にて反応液を 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH Silica gel; 塩化メチレン-メタノール, 100:0.5→100:2) により精製し、標記化合物 (14.6 mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.89

(3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.99–1.05 (9H, m), 1.16–2.00 (12H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J=5.2, 14.0$ Hz), 2.48–2.76 (7H, m), 2.84–2.98 (2H, m), 3.38–3.58 (5H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.76–4.91 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.40–5.56 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 663 (M+H)⁺.

[実施例40] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–7–(1–(4–(4–ヒドロキシピペリジン–1–イル)ピペリジン–1–イル)カルボニル)オキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物40)

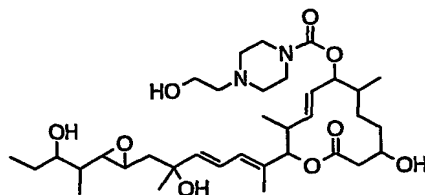


実施例30と同様な方法で標記化合物(無色油状物)を合成した。

¹H-NMRスペクトル(CD₃OD, 400MHz) δ(ppm): (CD₃OD, 400MHz) δ(ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.99 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.20–1.70 (12H, m), 1.34 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.82–1.98 (6H, m), 2.29–2.38 (2H, m), 2.38–2.60 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=7.6, 2.0$ Hz), 2.70–2.91 (5H, m), 3.49–3.55 (1H, m), 3.55–3.64 (1H, m), 3.74–3.81 (1

H, m), 4.11–4.20 (2H, m), 4.75–4.81 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.40–5.54 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.6$ Hz); ESI-MS m/z 705 ($M+H$)⁺.

[実施例41] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–7–((4–(2–ヒドロキシエチル)ピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物41)

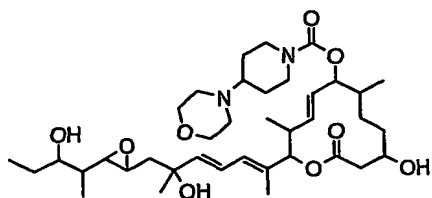


実施例18と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.99 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.18–1.69 (11H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.6, 14.0$ Hz), 1.88–1.98 (1H, m), 2.35–2.61 (9H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0$ Hz), 2.82–2.92 (1H, m), 3.38–3.55 (5H, m), 3.60–3.80 (3H, m), 4.70–4.86 (1H, covered with H₂O), 5.01 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.34–5.54 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 65

1 (M+H)⁺.

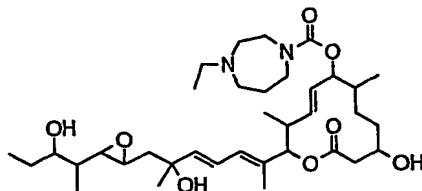
[実施例42] (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物42)



実施例18と同様な方法で標記化合物(無色油状物)を合成した。

¹H-NMRスペクトル(CD₃OD, 400MHz) δ(ppm): 0.87(3H, d, J=7.2Hz), 0.89(3H, d, J=6.8Hz), 0.94(3H, t, J=7.6Hz), 0.99(3H, d, J=7.2Hz), 1.20-1.69(13H, m), 1.77(3H, s), 1.82-1.98(4H, m), 2.33-2.46(3H, m), 2.50-2.60(4H, m), 2.66(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 2.72-2.86(1H, m), 2.89(1H, dt, J=2.0, 6.4Hz), 3.52(1H, dt, J=4.0, 8.0Hz), 3.68(4H, dd, J=4.8, 4.8Hz), 3.73-3.82(1H, m), 4.09-4.21(4H, m), 4.70-4.85(1H, m), 5.01(1H, d, J=10.8Hz), 5.40-5.55(2H, m), 5.86(1H, d, J=15.6Hz), 6.13(1H, d, J=11.2Hz), 6.52(1H, dd, J=11.2, 15.6Hz); ESI-MS m/z 691 (M+H)⁺.

[実施例 43] (8E, 12E, 14E) - 7 - ((4-エチルホモピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 43)



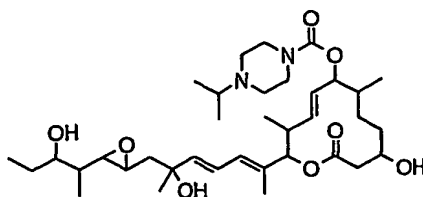
実施例 30-3 工程で得られた (8E, 12E, 14E) - 3, 21-ビス (ジエチルイソプロピルシロキシ) - 16-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7- ((4-ニトロフェノキシ) カルボキシ) - 18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (40mg, 0.044mmol) をテトラヒドロフラン (2mL) に溶解した後、1-エチルホモピペラジン (11mg, 0.088mmol) およびトリエチルアミン (0.061mL, 0.44mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温にて反応液を終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈したのち、水、食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過したのち溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N, 40-50 μ m; 酢酸エチル-ヘキサン, 1:1 \rightarrow 塩化メチレン-メタノール, 1:9) にて精製し、(8E, 12E, 14E) - 3, 21-ビス (ジエチルイソプロピルシロキシ) - 7- ((4-エチルホモピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-16-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (34mg, 0.038mmol) を無色油状物として得た。

このもの (34mg, 0.038mmol) をテトラヒドロフラン (1mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0M テトラヒドロフラン溶

液, 0.187 mL, 0.187 mmol) を滴下し、窒素雰囲気下、室温にて反応液を17時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kanto silica gel 60N, 40–50 μ m; 塩化メチレン–メタノール, 100:1.5 \rightarrow 塩化メチレン–メタノール–28%アンモニウムヒドロキサイド水溶液, 100:5:1) により精製し、標記化合物 (23.3 mg) を無色油状物として得た。

^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.09 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.20–1.69 (11H, m), 1.77 (3H, s), 1.82–1.90 (3H, m), 1.90–1.98 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.2, 14.0$ Hz), 2.52–2.72 (9H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.4$ Hz), 3.42–3.60 (5H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 4.70–4.90 (1H, covered with H_2O), 5.02 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 5.40–5.55 (2H, m), 5.87 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 649 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

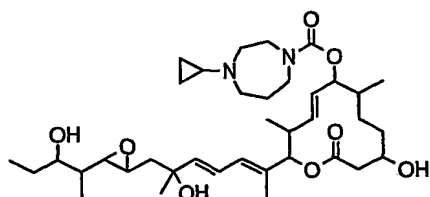
[実施例44] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–7–((4–イソプロピルピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物44)



実施例 30 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.88 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.07 (6H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.20–1.69 (11H, m), 1.77 (3H, brs), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{ Hz}$), 1.89–1.98 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.2, 14.0\text{ Hz}$), 2.48–2.60 (6H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.0\text{ Hz}$), 2.67–2.78 (1H, m), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 3.40–3.57 (5H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.77–4.91 (1H, covered with H_2O), 5.01 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$), 5.40–5.55 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 649 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

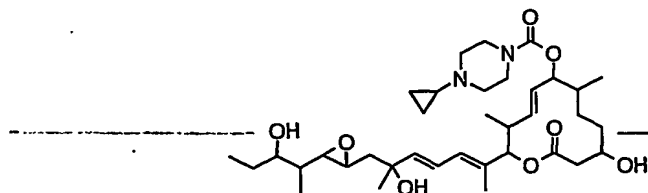
[実施例 45] (8E, 12E, 14E)–7–((4–シクロプロピルホモピペラジン–1–イル) カルボニル) オキシ–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 45)



実施例 30 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.32–0.54 (4H, m), 0.87 (3H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.00 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.14–2.00 (19H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.6, 14.0\text{ Hz}$), 2.42–2.62 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$), 2.70–2.92 (5H, m), 3.37–3.58 (5H, m), 3.68–3.82 (1H, m), 4.77–4.91 (1H, covered with H_2O), 5.01 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.44–5.55 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2\text{ Hz}$) ; ESI-MS m/z 661 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 46] (8E, 12E, 14E)–7–((4–シクロプロピルピペラジン–1–イル) カルボニル) オキシ–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 46)

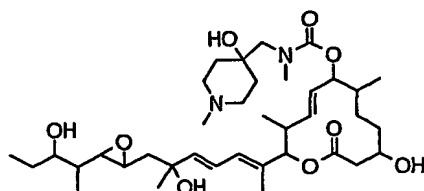


実施例 30 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.40–0.

5.2 (4H, m), 0.87 (3H, d, $J=5.6$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 0.98 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.20–1.70 (12H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.2, 14.0$ Hz), 1.89–1.98 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.6, 14.0$ Hz), 2.50–2.63 (6H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.0$ Hz), 3.36–3.49 (4H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 7.6$ Hz), 3.74–3.82 (1H, m), 4.77–4.90 (1H, covered with H_2O), 5.01 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 5.44–5.55 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.2, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 647 ($M+H$)⁺, 670 ($M+Na$)⁺.

[実施例47] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–7–((N–(4–ヒドロキシ–1–メチルピペリジン–4–イル)メチル–N–メチル)カルバモイロキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物47)

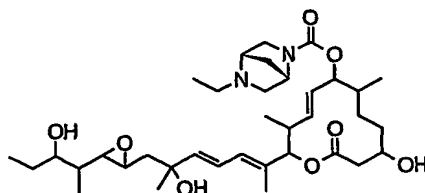


実施例30と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz): δ (ppm): 0.86 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.20–1.70 (15H, m), 1.77 (3H, s), 1.86 (1H, dd, $J=5.$

2, 14.0 Hz), 1.89–1.98 (1H, m), 2.27 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 2.34–2.46 (3H, m), 2.50–2.64 (6H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.4, 6.4$ Hz), 3.01 (1.5H, s), 3.02 (1.5H, s), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.0$ Hz), 3.74–3.82 (1H, m), 4.74–4.92 (1H, covered with H_2O), 5.01 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 5.40–5.55 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 679 ($M+H$)⁺.

[実施例48] (8E, 12E, 14E)–7–((1S, 4S)–5–エチル–2, 5–ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン–2–イル)カルボニル)オキシ–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物48)

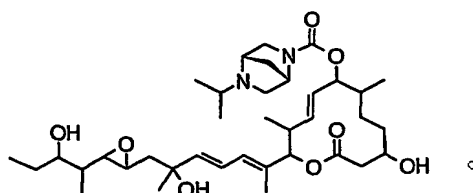


実施例30と同様な方法で標記化合物(無色油状物)を合成した。

1H -NMRスペクトル(CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.92 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.94 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.03 (1.5H, d, $J=6.8$ Hz), 1.06 (1.5H, d, $J=6.8$ Hz), 1.10–1.22 (3H, m), 1.22–1.75 (8H, m), 1.38 (3H, s), 1.76–2.03 (4H,

m), 1.82 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J=5.6, 14.4$ Hz), 2.54–2.77 (6H, m), 2.83–2.99 (2H, m), 3.22–3.33 (1H, m), 3.53–3.63 (2H, m), 3.65 (1H, br s), 3.79–3.88 (1H, m), 4.36 (0.5H, s), 4.39 (0.5H, s), 4.77–4.91 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 5.45–5.63 (2H, m), 5.91 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.18 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=10.8, 15.2$ Hz); ESI-MS m/z 647 ($M+H$)⁺.

[実施例49] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–7–((1S, 4S)–5–イソプロピル–2, 5–ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン–2–イル)カルボニル)オキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物49)

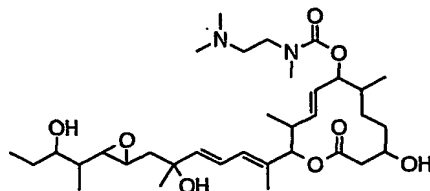


実施例30と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.92 (3H, d, $J=7.6$ Hz), 0.94 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.03 (1.5H, d, $J=7.2$ Hz), 1.06–1.15 (1.5H, d, $J=7.2$ Hz), 1.09–1.16 (6H, m), 1.21–1.75 (8H, m), 1.38 (3H, s), 1.77–2.03 (4H, m), 1.82 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J=5.6, 14.4$ Hz), 2.52–2.75 (5H, m), 2.94 (1H, dt, $J=2.0, 6.0$ Hz).

z), 3.05–3.16 (1H, m), 3.21–3.34 (1H, m), 3.51–3.65 (2H, m), 3.77–3.89 (2H, brs), 4.35 (0.5H, s), 4.38 (0.5H, s), 4.79–4.91 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 5.45–5.61 (2H, m), 5.91 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=10.8\text{ Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=10.8, 15.2\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 661 ($M+H$)⁺.

【実施例50】 (8E, 12E, 14E)–7–(N–(2–(N', N'–ジメチルアミノ)エチル)–N–メチルカルバモイロキシ)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物50)

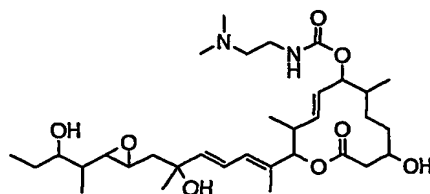


実施例23と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.01 (3H, brd, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.19–1.68 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=6.2, 13.9\text{ Hz}$), 1.77 (3H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=6.2, 13.9\text{ Hz}$), 1.89–1.98 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 13.9\text{ Hz}$), 2.45–2.60 (4H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.87–2.92 (4H, m), 3.37–3.42 (2H, m), 3.52 (1

H, dt, $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$), 3.74–3.81 (1H, m), 4.74–4.82 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.40–5.53 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.12 (1H, dd, $J=1.1, 11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=11.0, 15.4\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 623 ($M+H$)⁺.

【実施例51】 (8E, 12E, 14E)–7–(N–(2–(N', N'–ジメチルアミノ)エチル)カルバモイロキシ)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物51)

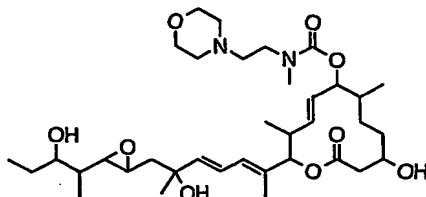


実施例23と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

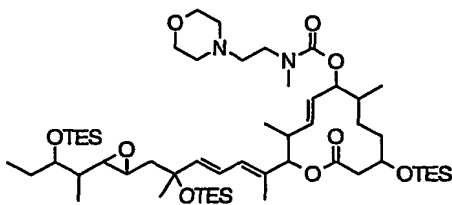
¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.20–1.68 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=6.2, 13.9\text{ Hz}$), 1.77 (3H, s), 1.83–1.91 (1H, m), 1.86 (1H, dd, $J=6.2, 13.9\text{ Hz}$), 2.25 (6H, s), 2.39–2.46 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.52–2.60 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 6.2\text{ Hz}$), 3.21 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{ Hz}$), 3.73–3.81 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=9.5, 9.5\text{ Hz}$), 5.01 (1

H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.38–5.52 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 609 ($M+H$)⁺.

[実施例52] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(2–(モルホリン–4–イル)エチル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物52)



(1) (8E, 12E, 14E)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(2–(モルホリン–4–イル)エチル)カルバモイロキシ)–3, 16, 21–トリス(トリエチルシロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物52–1)

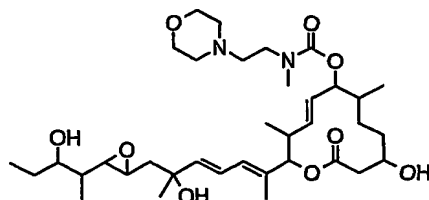


実施例23と同様な方法で標記化合物(無色油状物)を合成した。

¹H-NMRスペクトル(CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.625 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.634 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.65

(6H, q, $J=8.1$ Hz), 0.83 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.85 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.93–1.01 (30H, m), 1.15–1.32 (2H, m), 1.39–1.63 (6H, m), 1.42 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.83–1.92 (1H, m), 1.93 (1H, dd, $J=4.8, 13.9$ Hz), 2.33 (1H, dd, $J=6.2, 13.6$ Hz), 2.44–2.60 (8H, m), 2.61 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.85–2.90 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.38–3.49 (2H, m), 3.61–3.72 (4H, m), 3.74 (1H, dt, $J=3.7, 6.6$ Hz), 3.90–3.98 (1H, m), 4.72–4.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.41–5.52 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 1008 ($M+H$)⁺.

(2) (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(2–(モルホリン–4–イル)エチル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物52)

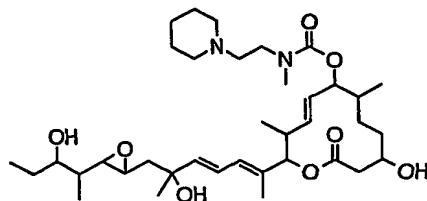


化合物52—1の水酸基の保護基を実施例23と同様な方法で脱保護して、標記化合物 (無色油状物) を合成した。

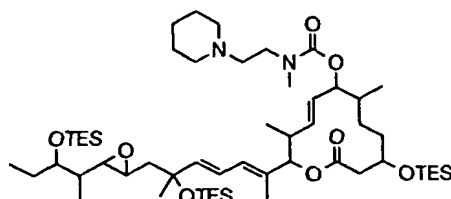
¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.93 (3

H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.19–1.65 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 1.77 (3H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 1.89–1.98 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 13.9\text{ Hz}$), 2.42–2.61 (8H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.86–2.94 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.34–3.48 (2H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$), 3.63–3.71 (4H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 4.74–4.83 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.41–5.54 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 665 ($M+H$)⁺.

〔実施例53〕 (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(2–(ピペリジン–1–イル)エチル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物53)



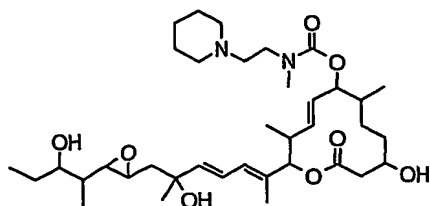
(1) (8E, 12E, 14E)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(2–(ピペリジン–1–イル)エチル)カルバモイロキシ)–3, 16, 21–トリス(トリエチルシロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物53–1)



実施例 23 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.59–0.68 (18H, m), 0.82 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.85 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.95–1.02 (30H, m), 1.15–1.63 (14H, m), 1.42 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.83–1.92 (1H, m), 1.93 (1H, dd, $J=4.8, 13.9\text{ Hz}$), 2.32 (1H, dd, $J=6.2, 13.6\text{ Hz}$), 2.41–2.59 (8H, m), 2.61 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.85–2.92 (4H, m), 3.38–3.44 (2H, m), 3.74 (1H, dt, $J=3.3, 7.0\text{ Hz}$), 3.91–3.98 (1H, m), 4.71–4.80 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.40–5.52 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{ Hz}$) ; ESI-MS m/z 1006 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

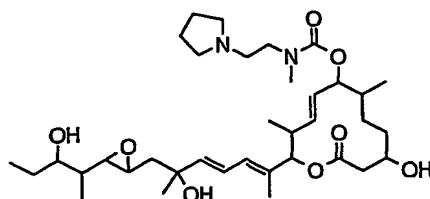
(2) (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(2–(ピペリジン–1–イル)エチル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 53)



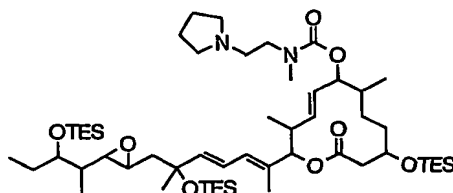
化合物 53-1 の水酸基の保護基を実施例 23 と同様な方法で脱保護して、標記化合物（無色油状物）を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.01 (3H, brd, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.19–1.68 (14H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 1.89–1.97 (1H, m), 2.39–2.60 (9H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.86–2.93 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.36–3.46 (2H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$), 3.74–3.81 (1H, m), 4.74–4.82 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.41–5.53 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[実施例 54] (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシー-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(N-メチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)カルバモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサー 8, 12, 14-トリエン-1-オリド (化合物 54)



(1) (8E, 12E, 14E) - 6, 10, 12, 16, 20 - ペンタメチルー
7 - (N - メチルーN - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) カルバモイロキ
シ) - 3, 16, 21 - トリス (トリエチルシロキシ) - 18, 19 - エポキシト
リコサ - 8, 12, 14 - トリエン - 11 - オリド (化合物 54 - 1)

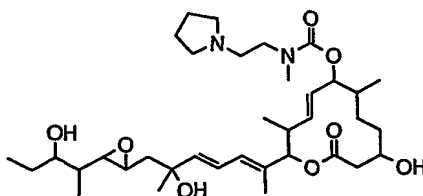


実施例 23 と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.59 - 0.68 (18H, m), 0.82 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.85 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.95 - 1.02 (30H, m), 1.15 - 1.31 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.39 - 1.63 (6H, m), 1.75 (3H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 1.75 - 1.93 (5H, m), 1.93 (1H, dd, $J=4.8, 13.9\text{ Hz}$), 2.32 (1H, dd, $J=6.2, 13.6\text{ Hz}$), 2.50 - 2.69 (9H, m), 2.85 - 2.93 (4H, m), 3.39 - 3.46 (2H, m), 3.74 (1H, dt, $J=3.3, 6.6\text{ Hz}$), 3.90 - 3.98 (1H, m), 4.71 - 4.80 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.40 - 5.52 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=11.0, 15.$

0 Hz) ; ESI-MS m/z 992 (M+H)⁺.

(2) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(N-メチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)カルバモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物54)

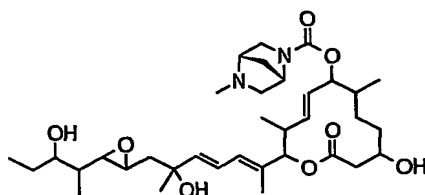


化合物54-1の水酸基の保護基を実施例23と同様な方法で脱保護して、標記化合物 (無色油状物) を合成した。

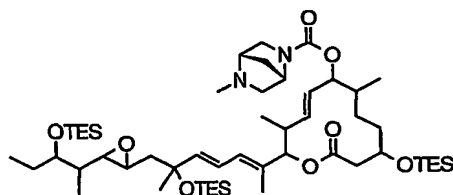
¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) : 0.87 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.89 (3H, d, J=7.3 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.01 (3H, brd, J=6.6 Hz), 1.19-1.65 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, J=5.5, 13.9 Hz), 1.77 (3H, d, J=1.1 Hz), 1.77-1.84 (4H, m), 1.86 (1H, dd, J=5.5, 13.9 Hz), 1.89-1.98 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J=5.1, 14.3 Hz), 2.50-2.67 (8H, m), 2.66 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 2.86-2.93 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.39-3.45 (2H, m), 3.52 (1H, dt, J=4.8, 8.1 Hz), 3.74-3.82 (1H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 5.01 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.41-5.53 (2H, m), 5.86 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.12 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J=11.0, 15.4 Hz) ; ESI-MS m/z 649 (M+H)

+

[実施例 55] (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 55)



(1) (8E, 12E, 14E) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 55-1)

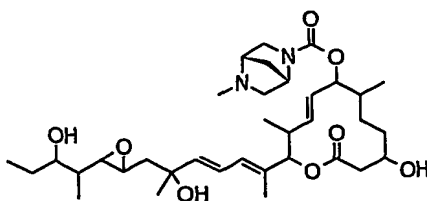


実施例 2-3-3 工程で得られた (8E, 12E, 14E) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-ニトロフェノキシ)カルボキシ)-3, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (12.7mg, 12.7 μmol) のテトラヒド

ロフラン (0.5 mL) 溶液に、(1S, 4S)-2-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (0.3 M N, N-ジメチルホルムアミド-クロロホルム (1:9) 溶液, 80 μ L, 24 μ mol) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解し、室温で滴下した。反応液を室温で5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fujisilysia NH silica gel: 酢酸エチル: ヘキサン=1:2) により精製し、標記化合物 (12.2 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.59–0.68 (18H, m), 0.82 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 0.85 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.95–1.02 (30H, m), 1.18–1.33 (2H, m), 1.39–1.63 (6H, m), 1.42 (3H, s), 1.72–1.98 (4H, m), 1.75 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J=6.2, 13.6$ Hz), 2.38 (1.5H, s), 2.40 (1.5H, s), 2.52–2.90 (6H, m), 3.19–3.28 (1H, m), 3.44–3.52 (2H, m), 3.74 (1H, dt, $J=3.3, 6.6$ Hz), 3.90–3.97 (1H, m), 4.31 (0.5H, s), 4.35 (0.5H, s), 4.71–4.79 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.41–5.52 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.11 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 976 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2) (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタ-2-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物55)

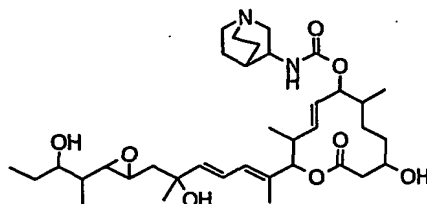


実施例 55-1 工程で得られた (8E, 12E, 14E)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (12.2mg, 12.5 μ mol) をテトラヒドロフラン (0.5mL) に溶解し、室温攪拌下にて、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0M テトラヒドロフラン溶液, 0.050mL, 0.050mmol) を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌した後、さらにテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0M テトラヒドロフラン溶液, 0.012mL, 0.012mmol) を滴下した。反応液をさらに30分室温にて攪拌した後、メタノール (50 μ L) を加えた。この反応溶液を薄層クロマトグラフィー (Fuji Silysia, NH silica gel plate; クロロホルム: メタノール = 40:1) により精製し、標記化合物 (7.3mg) を無色油状物として得た。

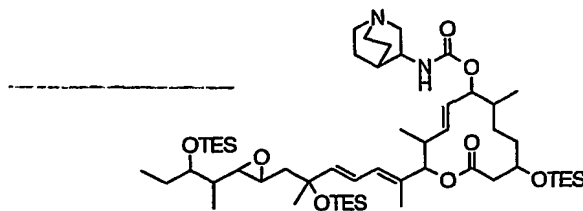
$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.98 (1.5H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.01 (1.5H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.19-1.80 (9H, m), 1.33 (3H, s), 1.77 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 1.83-1.97 (3H, m), 2.38-2.40 (1H, m), 2.38 (1.5H, s), 2.40 (1.5H, s), 2.50-2.61 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J=3.7, 14.3\text{Hz}$), 2.62-2.71 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{Hz}$), 2.75 (0.5H, dd, $J=1.8, 10.3\text{Hz}$), 2.81 (0.5H, dd, $J=1.8, 10.3\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.20 (0.5H, dd, $J=1.8,$

10.3 Hz), 3.25 (0.5H, dd, $J=1.8, 10.3$ Hz), 3.44–3.55 (3H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 4.31 (0.5H, s), 4.34 (0.5H, s), 4.74–4.82 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.42–5.53 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 633 ($M+H$)⁺.

【実施例56】 (8E, 12E, 14E)–7–(N–(1–アザビシクロ[2.2.2]オクタン–3–イル)カルバモイロキシ)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物56)



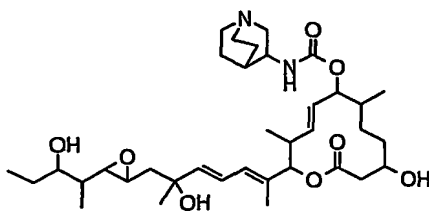
(1) (8E, 12E, 14E)–7–(N–(1–アザビシクロ[2.2.2]オクタン–3–イル)カルバモイロキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–3, 16, 21–トリス(トリエチルシロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物56–1)



実施例 23 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.59 (1H, m), 0.82 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.85 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.88 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.95–1.01 (3H, m), 1.18–1.89 (14H, m), 1.42 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.93 (1H, dd, $J=4.8, 13.9$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J=6.2, 13.2$ Hz), 2.50–2.61 (3H, m), 2.61 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 2.72–2.91 (5H, m), 3.19–3.28 (1H, m), 3.66–3.78 (2H, m), 3.90–3.97 (1H, m), 4.68–4.75 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.38–5.50 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.11 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 990 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(2) (8E, 12E, 14E)–7–(N–(1–アザビシクロ[2.2.2]オクタン–3–イル)カルバモイロキシ)–3,16,21–トリヒドロキシ–6,10,12,16,20–ペンタメチル–18,19–エポキシトリコサ–8,12,14–トリエン–11–オリド (化合物 56)

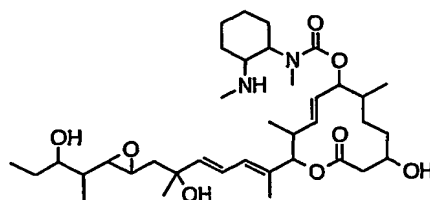


化合物 56–1 の水酸基の保護基を実施例 23 と同様な方法で脱保護して、標記化合物（無色油状物）を合成した。

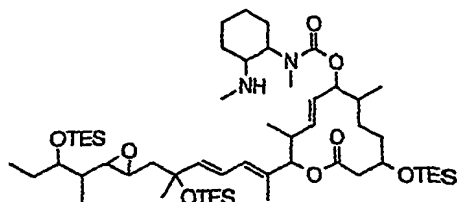
^1H -NMR スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.87 (3

H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.01 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.18–1.94 (15H, m), 1.33 (3H, s), 1.76 (3H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 2.42 (1H, dd, $J=5.5, 14.3\text{ Hz}$), 2.49–2.60 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.69–2.92 (5H, m), 3.17–3.25 (1H, m), 3.52 (1H, dt, $J=4.4, 8.4\text{ Hz}$), 3.64–3.70 (1H, m), 3.73–3.81 (1H, m), 4.70–4.79 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.39–5.51 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 647 ($M+H$)⁺.

【実施例57】 (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(2–(N′–メチルアミノ)シクロヘキシル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサー8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物57)



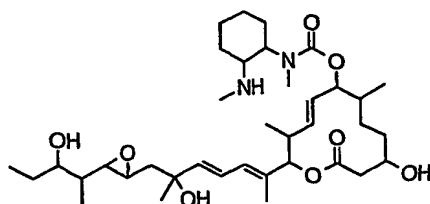
(1) (8E, 12E, 14E)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(2–(N′–メチルアミノ)シクロヘキシル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサー8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物57–1)



実施例 23 と同様な方法で標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.59–0.69 (18H, m), 0.82 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.85 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.85–0.91 (3H, m), 0.95–1.03 (30H, m), 1.07–1.68 (13H, m), 1.42 (3H, s), 1.71–1.82 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.83–1.94 (1H, m), 1.94 (1H, dd, $J=4.8, 13.9\text{ Hz}$), 2.08–2.16 (1H, m), 2.29–2.36 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.47–2.61 (3H, m), 2.61 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.78 (3H, s), 2.85–2.90 (1H, m), 3.72–3.86 (2H, m), 3.91–3.97 (1H, m), 4.78 (1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{ Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.41–5.52 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 1006 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

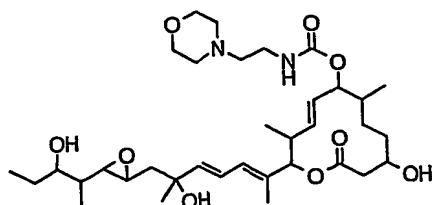
(2) (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 2, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–メチル–N–(2–(N′–メチルミノ)シクロヘキシル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 57)



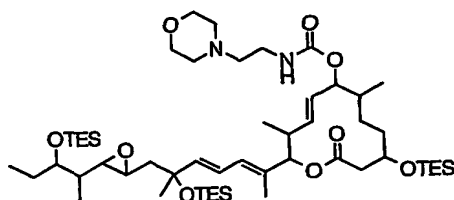
化合物 57-1 の水酸基の保護基を実施例 23 と同様な方法で脱保護して、標記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.86 (3 H, brd, $J=5.9\text{ Hz}$), 0.89 (3 H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.93 (3 H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.97–1.68 (16 H, m), 1.33 (3 H, s), 1.71–1.82 (2 H, m), 1.76 (3 H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 1.86 (1 H, dd, $J=5.5, 13.9\text{ Hz}$), 1.90–1.99 (1 H, m), 2.07–2.16 (1 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.42 (1 H, dd, $J=5.5, 13.9\text{ Hz}$), 2.47–2.63 (3 H, m), 2.66 (1 H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.78 (3 H, s), 2.88 (1 H, dt, $J=2.2, 6.2\text{ Hz}$), 3.52 (1 H, dt, $J=4.8, 8.1\text{ Hz}$), 3.74–3.82 (2 H, m), 4.81 (1 H, dd, $J=9.9, 9.9\text{ Hz}$), 5.01 (1 H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.42–5.53 (2 H, m), 5.86 (1 H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.12 (1 H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.52 (1 H, dd, $J=11.0, 15.4\text{ Hz}$) ; ESI-MS m/z 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【実施例 58】 (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–(2–(モルホリン–4–イル) エチル) カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物 58)



(1) (8E, 12E, 14E) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(N-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)カルバモイロキシ)-3, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物58-1)

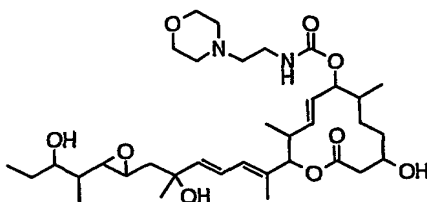


実施例23と同様な方法で標記化合物(無色油状物)を合成した。

^1H -NMRスペクトル(CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.59-0.68 (18H, m), 0.82 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 0.85 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.95-1.02 (30H, m), 1.16-1.32 (2H, m), 1.39-1.62 (6H, m), 1.42 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.75-1.87 (1H, m), 1.93 (1H, dd, $J=4.8, 13.9\text{Hz}$), 2.32 (1H, dd, $J=6.2, 13.6\text{Hz}$), 2.42-2.61 (8H, m), 2.61 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 2.85-2.90 (1H, m), 3.32 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.67 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.74 (1H, dt, $J=3.3, 6.6\text{Hz}$), 3.90-3.98 (1H, m), 4.71 (1H, dd, $J=8.8, 8.8\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.37-5.50 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J=15.$

0 Hz), 6.11 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 994 (M+H)⁺.

(2) (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(N-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)カルバモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物58)

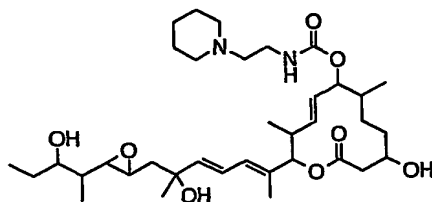


化合物58-1の水酸基の保護基を実施例23と同様な方法で脱保護して、標記化合物 (無色油状物) を合成した。

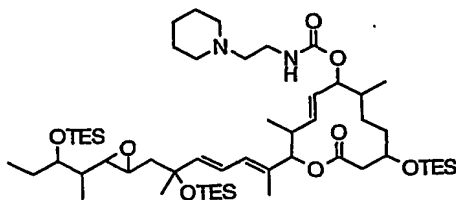
¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.00 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.19-1.64 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 1.76 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 1.83-1.90 (1H, m), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.38-2.60 (9H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.88 (1H, dt, $J=2.2, 5.5$ Hz), 3.23 (2H, dt, $J=1.1, 7.0$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.1$ Hz), 3.67 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.73-3.80 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=9.9, 9.9$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.38-5.51 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 1$

5. 0 Hz) ; ESI-MS m/z 651 (M+H)⁺.

[実施例 59] (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)カルバモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 59)



(1) (8E, 12E, 14E)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)カルバモイロキシ)-13, 16, 21-トリス(トリエチルシロキシ)-8, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 59-1)

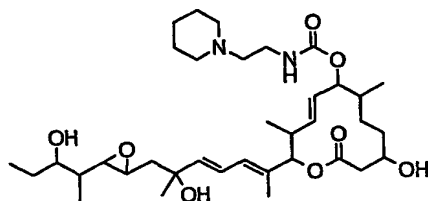


実施例 23 と同様な方法で標記化合物 (無色油状物) を合成した。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm) : 0.59-0.68 (18H, m), 0.82 (3H, t, J=7.7 Hz), 0.85 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.95-1.02 (30H, m), 1.16-1.32 (2H, m), 1.39-1.62 (12H, m), 1.42 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.76-1.85

(1H, m), 1.93 (1H, dd, $J=4.8, 13.9$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J=6.6, 13.6$ Hz), 2.41–2.61 (8H, m), 2.61 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 2.84–2.90 (1H, m), 3.23 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.74 (1H, dt, $J=3.7, 7.0$ Hz), 3.90–3.97 (1H, m), 4.70 (1H, dd, $J=9.2, 9.2$ Hz), 4.93 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.37–5.50 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.11 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 992 ($M+H$)⁺.

(2) (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–(2–(ピペリジン–1–イル)エチル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物59)

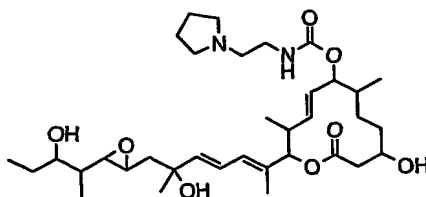


化合物59–1の水酸基の保護基を実施例23と同様な方法で脱保護して、標記化合物 (無色油状物) を合成した。

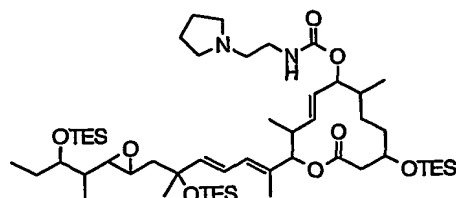
¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.99 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.19–1.68 (14H, m), 1.33 (3H, s), 1.76 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1.83–1.90 (1H, m), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.38–2.60 (9H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.6, 8.1$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.6, 5.5$ Hz), 3.

2.3 (2H, dd, $J=6.2, 7.7$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.4$ Hz), 3.73–3.80 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=9.9, 9.9$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.38–5.51 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 649 ($M+H$)⁺.

[実施例60] (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–(2–(ピロリジン–1–イル)エチル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物60)



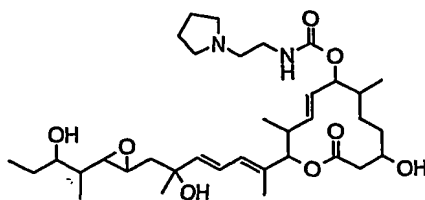
(1) (8E, 12E, 14E)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–(2–(ピロリジン–1–イル)エチル)カルバモイロキシ)–3, 16, 21–トリス(トリエチルシロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物60–1)



実施例23と同様な方法で標記化合物(無色油状物)を合成した。

^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.59–0.68 (18H, m), 0.82 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.85 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.95–1.02 (30H, m), 1.15–1.30 (2H, m), 1.39–1.61 (6H, m), 1.42 (3H, s), 1.75 (3H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 1.75–1.85 (5H, m), 1.93 (1H, dd, $J=4.8, 13.9\text{ Hz}$), 2.32 (1H, dd, $J=6.6, 13.6\text{ Hz}$), 2.50–2.62 (9H, m), 2.85–2.90 (1H, m), 3.24 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.74 (1H, dt, $J=3.3, 7.0\text{ Hz}$), 3.90–3.97 (1H, m), 4.71 (1H, dd, $J=9.5, 9.5\text{ Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.37–5.50 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=11.0, 15.4\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 978 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(2) (8E, 12E, 14E)–3, 16, 21–トリヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(N–(2–(ピロリジン–1–イル)エチル)カルバモイロキシ)–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (化合物60)



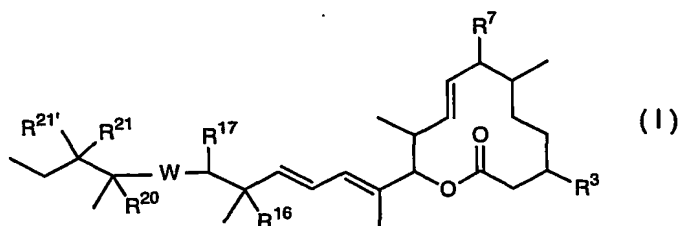
化合物60–1の水酸基の保護基を実施例23と同様な方法で脱保護して、標記化合物 (無色油状物) を合成した。

^1H -NMRスペクトル (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.87 (3

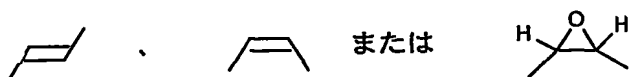
H, d, $J=7.7$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.00 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.20–1.65 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 1.76 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 1.76–1.90 (5H, m), 1.86 (1H, dd, $J=5.5, 13.9$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J=5.1, 13.9$ Hz), 2.49–2.63 (8H, m), 2.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=2.2, 5.5$ Hz), 3.24 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.52 (1H, dt, $J=4.8, 8.1$ Hz), 3.74–3.81 (1H, m), 4.74 (1H, dd, $J=9.9, 9.9$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.38–5.51 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 635 (M+H)⁺.

請求の範囲

1. 式 (I)



[式中、W は、



R^3 、 R^7 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} 、 R^{21} および $R^{21'}$ は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基もしくはオキシ基（ただし、該オキシ基は、 R^3 および R^7 が結合する炭素原子と共に形成するオキシ基ならびに R^{21} および $R^{21'}$ が一緒になって結合する炭素原子と共に形成されるオキシ基に限る）、
- 3) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- 4) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキルオキシ基、
- 7) $RC(=Y)-O-$ [ここにおいて、Y は、酸素原子または硫黄原子、R は、
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、

- i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
- k) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基、
- l) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基または
- m) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す]、

8) $R^{S1}R^{S2}R^{S3}SiO-$ [ここにおいて、 R^{S1} 、 R^{S2} および R^{S3} は、同一または異な

って、

- a) C_{1-6} アルキル基または
- b) C_{6-14} アリール基を表す]、

9) ハロゲン原子、

10) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ [ここにおいて、 R^M は、

- a) 単結合、
- b) $-CO-O-$ 、
- c) $-SO_2-O-$ 、
- d) $-CS-O-$ もしくは
- e) $-CO-NR^{N3}-$ [ここにおいて、 R^{N3} は、水素原子または置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表す] (ただし、b) ないし e) は、左端の結合子が窒素原子と結合する)、

R^{N1} および R^{N2} は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-22} アシル基、
- e) 置換基を有していても良い芳香族 C_{7-15} アシル基、
- f) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- h) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、

- i) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキルスルホニル基、
- j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールスルホニル基、
- k) R^{N1} および R^{N2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基（該 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、
- l) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアルキル基、
- m) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
- n) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す]、

1 1) $R^{N4}SO_2-O-$ [ここにおいて、 R^{N4} は、

- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- b) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- c) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- d) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- e) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
- f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基、
- g) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基または
- h) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキルオキシ基を表す]、

1 2) $(R^{N5}O)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N5} は、

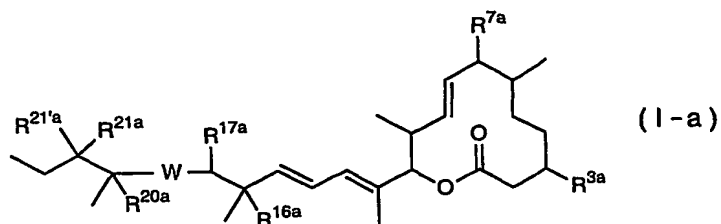
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- b) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基または
- f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]、

1 3) $(R^{N1}R^{N2}N)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N1} および R^{N2} は、前記の意味

を有する]あるいは

- 1 4) $(R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O-$ [ここにおいて、 R^{N1} 、 R^{N2} および R^{N5} は、前記の意味を有する]]で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

2. 式 (I-a)



[式中、W は、前記の意味を有し、 R^{3a} 、 R^{7a} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{20a} 、 R^{21a} および $R^{21a'}$ は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基もしくはオキシ基（ただし、該オキシ基は、 R^{3a} および R^{7a} が結合する炭素原子と共に形成するオキシ基ならびに R^{21a} および $R^{21a'}$ が一緒になって結合する炭素原子と共に形成されるオキシ基に限る）、
- 3) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- 4) $R^aC(=Y^a)-O-$ [ここにおいて、 Y^a は、酸素原子または硫黄原子、 R^a は、
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - k) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基、

- l) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基または
- m) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す]、

5) $R^{aS1}R^{aS2}R^{aS3}SiO-$ [ここにおいて、 R^{aS1} 、 R^{aS2} および R^{aS3} は、同一または異なって、

- a) C_{1-6} アルキル基または
- b) C_{6-14} アリール基を表す]、

6) $R^{aN1}R^{aN2}N-R^{aM}-$ [ここにおいて、 R^{aM} は、

- a) $-CO-O-$ または
- b) $-CS-O-$ 、(ただし、a) または b) は、左端の結合子が窒素原子と結合する)、

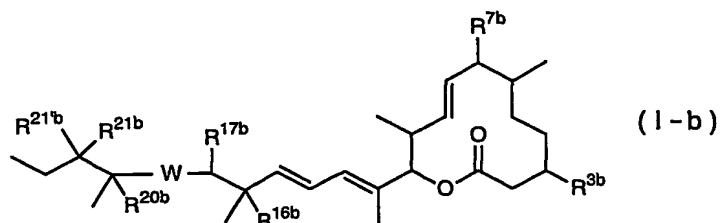
R^{aN1} および R^{aN2} は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-22} アシル基、
- e) 置換基を有していても良い芳香族 C_{7-15} アシル基、
- f) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- h) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- i) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキルスルホニル基、
- j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールスルホニル基、
- k) R^{aN1} および R^{aN2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する3ないし14員環非芳香族複素環式基(該3ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い)、
- l) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- m) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
- n) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基を表

す]]

で表される請求項 1 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

3. 式 (I-b)



[式中、W は、前記の意味を有し、 R^{3b} 、 R^{7b} 、 R^{16b} 、 R^{17b} 、 R^{20b} 、 R^{21b} および $R^{21'b}$ は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基もしくはオキシ基（ただし、該オキシ基は、 R^{3b} および R^{7b} が結合する炭素原子と共に形成するオキシ基ならびに R^{21b} および $R^{21'b}$ が一緒になって結合する炭素原子と共に形成されるオキシ基に限る）、
- 3) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- 4) $R^bC(=O)-O-$ [ここにおいて、 R^b は、
 - a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
 - g) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す]、
- 5) $R^{bS1}R^{bS2}R^{bS3}SiO-$ [ここにおいて、 R^{bS1} 、 R^{bS2} および R^{bS3} は、同一または異なって、
 - a) C_{1-6} アルキル基または
 - b) C_{6-14} アリール基を表す]、
- 6) $R^{bN1}R^{bN2}N-R^{bM}-$ [ここにおいて、 R^{bM} は、

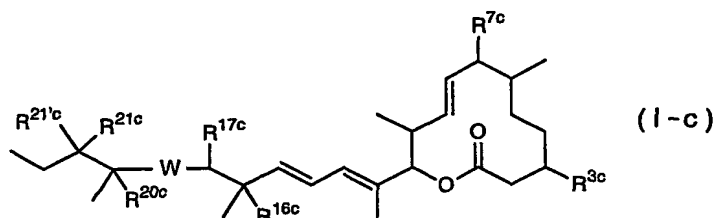
- a) $-\text{CO}-\text{O}-$ もしくは
- b) $-\text{CS}-\text{O}-$ 、(ただし、a) または b) は、左端の結合子が窒素原子と結合する)、

R^{bN1} および R^{bN2} は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) R^{bN1} および R^{bN2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基(該 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い)、
- d) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
- e) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す]]

で表される請求項 1 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

4. 式 (I-c)



[式中、W は、前記の意味を有し、 R^{3c} 、 R^{7c} 、 R^{16c} 、 R^{17c} 、 R^{20c} 、 R^{21c} および $\text{R}^{21c'}$ は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基もしくはオキシ基 (ただし、該オキシ基は、 R^{3c} および R^{7c} が結合する炭素原子と共に形成するオキシ基ならびに R^{21c} および $\text{R}^{21c'}$ が一緒になって結合する炭素原子と共に形成されるオキシ基に限る)、
- 3) $\text{R}^c\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ [ここにおいて、 R^c は、置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基を表す]、
- 4) $\text{R}^{\text{cs1}}\text{R}^{\text{cs2}}\text{R}^{\text{cs3}}\text{SiO}-$ [ここにおいて、 R^{cs1} 、 R^{cs2} および R^{cs3} は、同一または

異なって

- a) C_{1-6} アルキル基または
- b) C_{6-14} アリール基を表す]

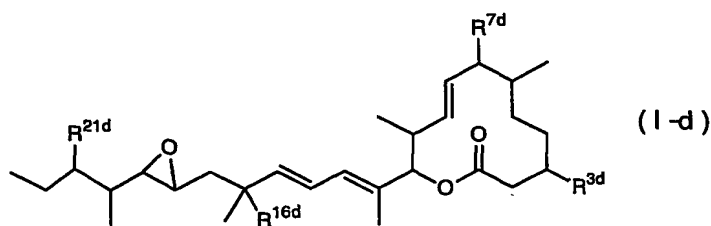
5) $R^{cN1}R^{cN2}N-R^{cM}-$ [ここにおいて、 R^{cM} は、 $-CO-O-$ （ただし、左端の結合子が窒素原子と結合する）、

R^{cN1} および R^{cN2} は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) R^{cN1} および R^{cN2} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 3 ないし 4 員環非芳香族複素環式基（該 3 ないし 4 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、
- d) 置換基を有していても良い C_{3-14} シクロアルキル基または
- e) 置換基を有していても良い 3 ないし 4 員環非芳香族複素環式基を表す]]

で表される請求項 1 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

5. 式 (I-d)



[式中、 R^{3d} および R^{16d} は、同一または異なって、

- 1) 水酸基、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、
- 5) $R^dC(=O)-O-$ [ここにおいて、 R^d は、
 - a) 水素原子、

- b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す]
- 6) $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、同一または異なって、
- a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₃₋₁₄シクロアルキル基、
 - i) 置換基を有していても良い3ないし14員環非芳香族複素環式基または
 - j) R^{dN1} および R^{dN2} が一緒になって結合する窒素原子と共にする3ないし14員環非芳香族複素環式基（該3ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）を表す]
- R^{7d} および R^{21d} は、同一または異なって、
- 1) 水酸基、
 - 2) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、

- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、
- 5) $R^d C(=O)-O-$ [ここにおいて、 R^d は、前記の意味を有する]、
- 6) $R^{dN1} R^{dN2} N-CO-O-$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、前記の意味を有する]、
- 7) $R^{dN1} R^{dN2} N-SO_2-O-$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、前記の意味を有する]、
- 8) $R^{dN1} R^{dN2} N-CS-O-$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、前記の意味を有する]、
- 9) $R^{dN4}-SO_2-O-$ [ここにおいて、 R^{dN4} は、
 - a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - d) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、
 - f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基、
 - g) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基または
 - h) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキルオキシ基を表す]、
- 10) $(R^{dN5}O)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{dN5} は、
 - a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
 - e) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基または
 - f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]、
- 11) $(R^{dN1} R^{dN2} N)_2PO-O-$ [ここにおいて、 R^{dN1} および R^{dN2} は、前記の意味を有する]あるいは

12) $(R^{dN1}R^{dN2}N)(R^{dN5}O)PO-O-$ [ここにおいて、 R^{dN1} 、 R^{dN2} および R^{dN3} は、前記の意味を有する]

で表される請求項1に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

6. R^7 および/または R^{21} が、 $RC(=Y)-O-$ [ここにおいて、 Y および R は、前記の意味を有する]または $R^{N1}R^{N2}N-R^{M'}$ —[ここにおいて、 $R^{M'}$ は、

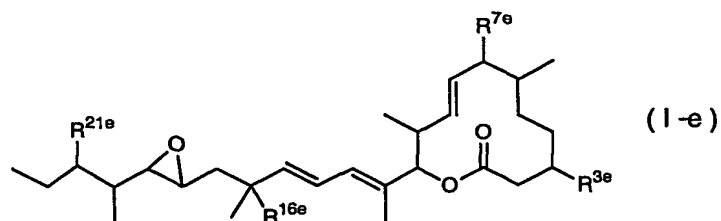
a) $-CO-O-$ もしくは

b) $-CS-O-$ 、 (ただし、a) および b) は、左端の結合子が窒素原子と結合する)、

R^{N1} および R^{N2} は、前記の意味を有する]

で表される請求項1に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

7. 式(I-e)



[式中、 R^{3e} 、 R^{16e} および R^{21e} は、同一または異なって、

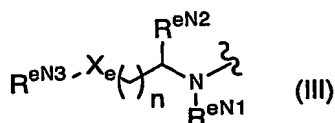
- 1) 水酸基、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキルオキシ基、
- 5) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-6} アシル基または
- 6) $R^{eN1}R^{eN2}N-CO-O-$ [ここにおいて、 R^{eN1} および R^{eN2} は、

a) 水素原子もしくは

b) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{7e} は、 $R^e-C(=Y^e)-O-$ [ここにおいて、 Y^e は、酸素原子または硫黄原子、 R^e は、同一または異なって、

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- d) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い 3 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- h) 式 (III)



[式中、

A) n は、0 ないし 4 の整数、

X_e は、

- i) $-CHR^{eN4}-$ 、
- ii) $-NR^{eN5}-$ 、
- iii) $-O-$ 、
- iv) $-S-$ 、
- v) $-SO-$ または
- vi) $-SO_2-$ 、

R^{eN1} は、

- i) 水素原子または
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN2} は、

- i) 水素原子または
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN3} および R^{eN4} は、同一または異なって、

- i) 水素原子、

- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- v) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、
- xi) $-NR^{eN6}R^{eN7}$ [ここにおいて、 R^{eN6} および R^{eN7} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す]または
- xii) R^{eN3} および R^{eN4} が一緒になって結合する炭素原子と共に形成する5ないし14員環非芳香族複素環式基（該5ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）、

R^{eN5} は、

- i) 水素原子、
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- iv) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- v) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- vii) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、

- viii) 置換基を有していても良い C_{49} シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
- xi) R^{eN3} および R^{eN5} が一緒になって結合する窒素原子と共に形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

B)

X_e 、 n 、 R^{eN3} 、 R^{eN4} および R^{eN5} は、前記定義の基を表し、 R^{eN1} および R^{eN2} は、一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

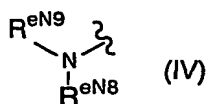
C)

X_e 、 n 、 R^{eN2} 、 R^{eN4} および R^{eN5} は、前記定義の基を表し、 R^{eN1} および R^{eN3} は、一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) あるいは

D)

X_e 、 n 、 R^{eN1} 、 R^{eN4} および R^{eN5} は、前記定義の基を表し、 R^{eN2} および R^{eN3} は、一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い)]を表すか、または

i) 式 (IV)



[式中、 R^{eN8} および R^{eN9} は、同一または異なって、

- i) 水素原子、
- ii) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- iii) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- iv) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリー

ル基、

- v) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基または
- vi) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]]]]

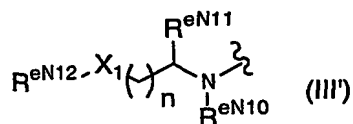
で表される請求項 5 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

8. R^{7e} および／または R^{21e} が、 $R^{e1}C(=Y^{e1})-O-$ [ここにおいて、 Y^{e1} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{e1} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-10} アリール基、
- 4) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員ヘテロアリール基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基または
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基を表す]

で表される請求項 5 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

9. R^{7e} および／または R^{21e} が、 $R^{e2}C(=Y^{e2})-O-$ [ここにおいて、 Y^{e2} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{e2} は、式 (III')]



[式中、

A) n は、0 ないし 4 の整数、

X_1 は、

- 1) $-\text{CHR}^{eN13}-$ 、
- 2) $-\text{NR}^{eN14}-$ 、
- 3) $-\text{O}-$ 、

- 4) $-S-$ 、
- 5) $-SO-$ または
- 6) $-SO_2-$ 、

R^{eN10} および R^{eN11} は、同一または異なって、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN12} および R^{eN13} は、同一または異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、
- 11) $-NR^{eN15}R^{eN16}$ [ここにおいて、 R^{eN15} および R^{eN16} は、同一または異なって、水素原子もしくは置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す]または
- 12) R^{eN12} および R^{eN13} が一緒になって形成する 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基 (該 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い) 、

R^{eN14} は、

- 1) 水素原子、

- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、
- 11) 結合する窒素原子ならびにR^{eN10}、R^{eN11}およびR^{eN12}からなる群から選択される一種の置換基と一緒に形成する5ないし14員環非芳香族複素環式基（該5ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）または
- 12) 結合する窒素原子ならびにR^{eN10}、R^{eN11}およびR^{eN12}からなる群から選択される2種の置換基と一緒に形成する5ないし14員環非芳香族複素環式基（該5ないし14員環非芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）を表す）で表されるか、あるいは

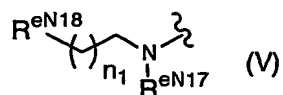
B) n、X₁、R^{eN11}、R^{eN13}およびR^{eN14}は、前記の意味を有し、R^{eN10}およびR^{eN12}と一緒に形成する5ないし14員環芳香族複素環式基（該5ないし14員環芳香族複素環式基は置換基を有していても良い）を表す]]

で表される請求項5に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

10. X₁が-NR^{eN14}-[ここにおいて、NR^{eN14}は、前記の意味を有する]で表される5.に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和

物；

11. R^{7e} および／または R^{21e} は、 $R^{e3}C(=Y^{e3})-O-$ [ここにおいて、 Y^{e3} は、酸素原子または硫黄原子、 R^{e3} は、式 (V)



[式中、 n_1 は 0 ないし 6 の整数、

R^{eN17} は、

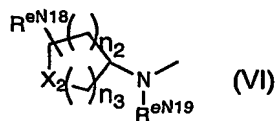
- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN18} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いアミノ基、
- 3) 置換基を有していても良いピリジル基、
- 4) 置換基を有していても良いピロリジン-1-イル基、
- 5) 置換基を有していても良いピペリジン-1-イル基、
- 6) 置換基を有していても良いモルホリン-4-イル基または
- 7) 置換基を有していても良いピペラジン-1-イル基を表す]]

で表される請求項 5 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

12. R^{7e} および／または R^{21e} が、 $R^{e4}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e4} は、式 (VI)



[式中、 n_2 および n_3 は、同一または異なって、0 ないし 4 の整数、

X_2 は、

- 1) $-CHR^{eN21}-$ 、
- 2) $-NR^{eN22}-$ 、
- 3) $-O-$ 、

- 4) -S-
- 5) -SO-または
- 6) -SO₂-

R^{eN19} は、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、

R^{eN20} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基または
- 4) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、

R^{eN21} は、

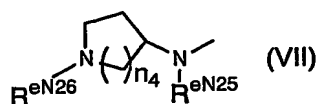
- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良いC₁₋₆アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良いC₇₋₁₀アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良いC₃₋₈シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良いC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- 10) -NR^{eN23}R^{eN24}[ここにおいて、R^{eN23}およびR^{eN24}は、同一または異なって、水素原子または置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す]または
- 11) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、

R^{eN22} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基または
- 10) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す]]

で表される請求項 5 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

13. R^{7e} および／または R^{21e} が、 $R^{e5}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e5} は、式 (VII)



[式中、 n_4 は、1 または 2、

R^{eN25} は、

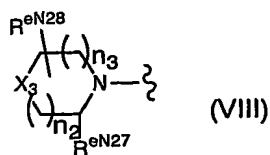
- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN26} は、

- 1) 水素原子または

2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表す]]で表される請求項 5 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

14. R^{7e} および／または R^{21e} が、 $R^{e6}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e6} は、式 (VIII)



[式中、 n_2 および n_3 は、同一または異なって、0 ないし 4 の整数、

X_3 は、

- 1) $-\text{CHR}^{\text{eN29}}-$ 、
- 2) $-\text{NR}^{\text{eN30}}-$ 、
- 3) $-\text{O}-$ 、
- 4) $-\text{S}-$ 、
- 5) $-\text{SO}-$ または
- 6) $-\text{SO}_2-$ 、

R^{eN27} は、

- 1) 水素原子または
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、

R^{eN28} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

R^{eN29} は、

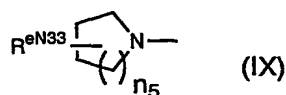
- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルコキシ基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、

- 9) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアルキル基、
- 11) $-NR^{eN31}R^{eN32}$ [ここにおいて、 R^{eN31} および R^{eN32} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表すか、結合する窒素原子と一緒になって置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を形成する]または
- 12) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基、

R^{eN30} は

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す]]で表される請求項5に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

15. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e7}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e7} は、式 (IX)



[式中、 n_5 は、1ないし3の整数、

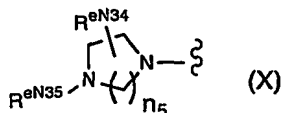
R^{eN33} は、

- 1) アミノ基、
- 2) 置換基を有していても良いアミノ基、
- 3) 置換基を有していても良いピロリジン-1-イル基、

4) 置換基を有していても良いピペリジン-1-イル基または

5) 置換基を有していても良いモルホリン-4-イル基を表す]]で表される請求項5に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

16. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e8}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e8} は、式 (X)



[式中、 n_5 は、1 ないし 3 の整数、

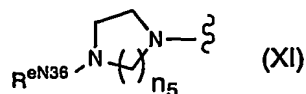
R^{eN34} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基または
- 4) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、

R^{eN35} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い 3 ないし 8 員環非芳香族複素環式基、
- 5) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 6) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い 5 員環ないし 14 員環ヘテロアラルキル基または
- 9) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基を表す]]で表される請求項5に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

17. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e9}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e9} は、式 (XI)



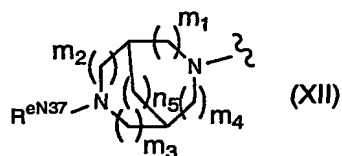
[式中、 n_5 は、1 ないし 3 の整数、

R^{eN36} は、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 4) 置換されていても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 5) 置換されていても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 6) 置換されていても良いピリジル基または
- 7) 置換されていても良いテトラヒドロピラニル基を表す]]で表される請求項 5

に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

18. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e10}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e10} は、式 (XII)



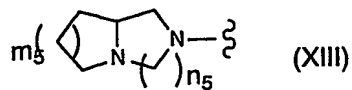
[式中、 m_1 、 m_2 、 m_3 および m_4 は、同一または異なって、0 または 1、

n_5 は、1 ないし 3 の整数、

R^{eN37} は、

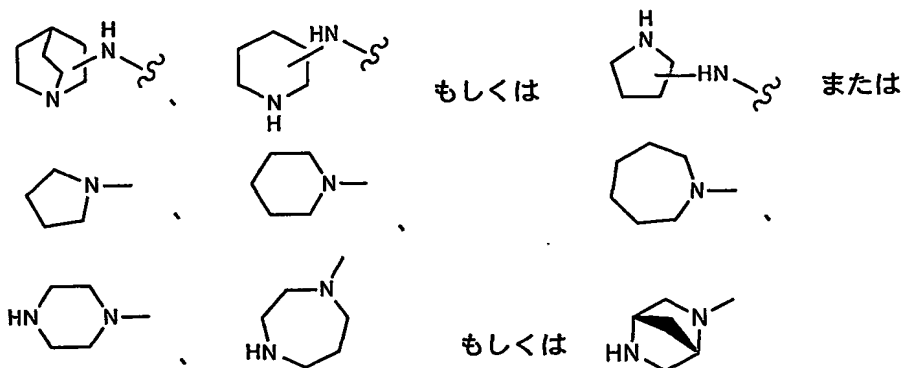
- 1) 水素原子、
- 2) 置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基、
- 3) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- 4) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- 5) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- 6) 置換基を有していても良い C_{7-10} アラルキル基、
- 7) 置換基を有していても良い C_{3-8} シクロアルキル基、
- 8) 置換基を有していても良い C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- 9) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- 10) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表す]]で表される請求項 5 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

19. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e11}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e11} は、式(XIII)



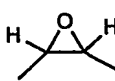
[式中、 m_5 は1ないし3の整数、 n_5 は2または3を表す]]で表される5. に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物；


20. R^{7e} および/または R^{21e} が、 $R^{e12}CO-O-$ [ここにおいて、 R^{e12} は、環上に置換基を有していても良い、





で表される基である]で表される請求項5に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

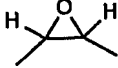
21. R^{16} が水酸基である請求項1に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。


22. ①W は、、 R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

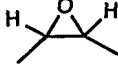
②W は、、 R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

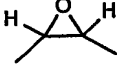
③W は、、 R^3 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

④W は、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にあってオキシ基を形成し、 R^3 、 R^{16} および R^{20} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} は水素原子である化合物、

⑤W は、、 R^3 、 R^{16} 、 R^{20} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

⑥W は、、 R^3 、 R^7 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

⑦W は、、 R^3 、 R^{17} 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物または

⑧W は、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にあってオキシ基を形成し、 R^3 および R^{16} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および R^{20} は水素原子である請求項 1 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

23. (8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E) - 3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)

ー7ー((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)-7-(N-(3-(N', N'-ジメチルアミノ)プロピル)-N-メチルカルバモイロキシ)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(ピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイロキシ)-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-7-(4-イソプロピルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-7-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)-7-(4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)-7-(4-エチルホモピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド、(8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-7-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル

－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド、(8E, 12E, 14E)－3, 16, 21－トリヒドロキシ－7－((1S, 4S)－5－イソプロピル－2, 5－ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル)カルボニル)オキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド、(8E, 12E, 14E)－7－(N－(2－(N', N'－ジメチルアミノ)エチル)－N－メチルカルバモイロキシ)－3, 16, 21－トリヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド、(8E, 12E, 14E)－7－(N－(2－(N', N'－ジメチルアミノ)エチル)カルバモイロキシ)－3, 16, 21－トリヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリドまたは(8E, 12E, 14E)－3, 16, 21－トリヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－7－((1S, 4S)－5－メチル－2, 5－ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル)カルボニル)オキシ－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリドである請求項1記載の化合物。

24. (8E, 12E, 14E)－3, 16, 21－トリヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－7－(N－メチル－N－(1－メチルピペリジン－4－イル)カルバモイロキシ)－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド、(8E, 12E, 14E)－3, 16, 21－トリヒドロキシ－7－((4－イソプロピルホモピペラジン－1－イル)カルボニル)オキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド、(8E, 12E, 14E)－7－((4－エチルホモピペラジン－1－イル)カルボニル)オキシ－3, 16, 21－トリヒドロキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル－18, 19－エポキシトリコサ－8, 12, 14－トリエン－11－オリド、(8E, 12E, 14E)－3, 16, 21－トリヒドロキシ－7－((4－イソプロピルピペラジン－1－イル)カルボニル)オキシ－6, 10, 12, 16, 20－ペンタメチル

ー 18, 19-エポキシトリコサー 8, 12, 14-トリエン-11-オリドまたは (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリコサー 8, 12, 14-トリエン-11-オリドである請求項 1 に記載の化合物。

25. 請求項 1 から 24 のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

26. 請求項 1 から 24 のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

27. 遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。

28. VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。

29. 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。

30. 血管新生阻害剤としての請求項 25 に記載の医薬。

31. 抗腫瘍剤としての請求項 25 に記載の医薬。

32. 血管腫治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。

33. 癌転移抑制剤としての請求項 25 に記載の医薬。

34. 網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。

35. 炎症性疾患治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。

36. 変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。

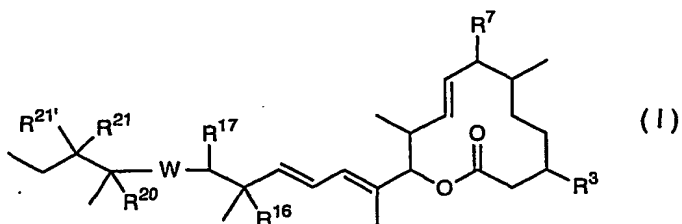
37. アテローム性動脈硬化症治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。

38. 固形腫瘍治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。

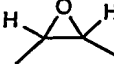
39. 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍細胞、乳癌、前立腺癌、卵巣癌細胞、大腸癌また


はメラノーマである請求項 38 に記載の医薬。

40. 白血病治療剤としての請求項 25 に記載の医薬。
41. 遺伝子発現制御に基づく抗腫瘍剤としての請求項 25 に記載の医薬。
42. VEGF 産生抑制作用に基づく抗腫瘍剤としての請求項 25 に記載の医薬。
43. 血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としての請求項 25 に記載の医薬。
44. 請求項 25 に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して遺伝子発現制御が有効な疾患を予防・治療する方法。
45. 請求項 25 に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して VEGF 産生抑制作用が有効な疾患を予防・治療する方法。
46. 請求項 25 に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。
47. 請求項 1 から 24 のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。
48. 請求項 1 から 24 のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。
49. 請求項 1 から 24 のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、血管新生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。
50. 請求項 1 から 24 のいずれかに記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、固形腫瘍に対する予防・治療剤の製造のための使用。
51. ストレプトマイセス (Streptomyces) 属に属し、式 (I)



において、

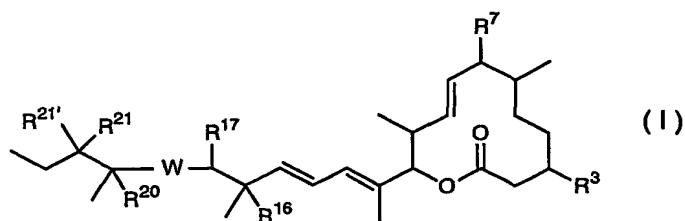
①Wは、、 R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物または

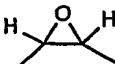
②Wは、、 R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物

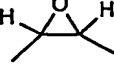
を生産する能力を有する微生物を培養し、培養物から上記①または②の化合物（以下、6-デオキシ11107化合物という。）を採取することを特徴とする6-デオキシ11107化合物の製造法。


52. 請求項51に記載の6-デオキシ11107化合物を生産する能力を有するストレプトマイセス・エスピー (*Streptomyces* sp.) A-1543株 (FERM B P-8442)。

53. 式(I)





において、①Wは、、 R^3 および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物（以下、6-デオキシ11107Bという。）の


③Wは、、 R^3 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、


④Wは、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にオキシ基を形成し、 R^3 、 R^{16} および R^{20} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} は水素原子である化合

物、

⑤W は、、 R^3 、 R^{16} 、 R^{20} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

⑥W は、、 R^3 、 R^7 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^{17} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物、

⑦W は、、 R^3 、 R^{17} 、 R^{16} および R^{21} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である化合物および

⑧W は、、 R^{21} および $R^{21'}$ は結合する炭素と一緒にあってオキシ基を形成し、 R^3 および R^{16} は水酸基、 R^7 はアセトキシ基、 R^{17} および R^{20} は水素原子である化合物（以下、これらを 6-デオキシ化合物という。）への生物学的変換方法による 6-デオキシ化合物の製造方法であって、

- 1) 前記生物学的変換を行いうるものであって、かつ細菌に属する微生物から選ばれる菌株の培養液またはその培養菌体の調製物の存在下で、6-デオキシ 11107B をインキュベーション処理する工程 および
- 2) インキュベーション処理液から 6-デオキシ化合物を採取する工程を含んでなる方法。

54. 細菌に属する微生物が A-1544 株 (FERM BP-8446) または A-1545 株 (FERM BP-8447) である請求項 53 に記載の方法。

55. 6-デオキシ 11107B を 6-デオキシ化合物へ変換する能力を有する A-1544 株 (FERM BP-8446) または A-1545 株 (FERM BP-8447)。

SEQUENCE LISTING

<110> MERCIAN CORPORATION

<110> Eisai Co., Ltd.

<120> Novel bioactive compound

<130> 03042PCT

<160> 2

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg 30

<210> 2

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 2

ctggccttgg tgaggtttgt accgcataa 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C12P17/16, C12N1/20, C07D313/00, 405/14, 407/06, A61K31/365, 31/4025, 31/4523, 31/4545, 31/496, 31/5377, 31/551, A61P3/10, 9/00, 9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C12P17/00-17/18, C07D313/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/REGISTRY (STN), BIOSIS/WPI (DIALOG), JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/060890 A1 (Mercian Corp.), 08 August, 2002 (08.08.02), (Family: none)	1-43, 47-55
A	JP 4-352783 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 December, 1992 (07.12.92), (Family: none)	1-43, 47-55
A	Takashi SAKAI et al., "Shinki Ko-shuyo Kassei Busshitsu Pladienolide ni Kansuru Kenkyu (1) -Shinki 12-inkan Macrolide pladienolide B no Tanri to Kozo", Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, 2003 nendo (Heisei 15 nen), Taikai Koen Yoshishu, March. 2003, page 123 (2E03p05).	1-43, 47-55

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 August, 2003 (21.08.03)

Date of mailing of the international search report
02 September, 2003 (02.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09753

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Akifumi OKUDA et al., "Shinki Ko-shuyo Kassei Busshitsu Pladienolide ni Kansuru Kenkyu(2)-VEGF Sansei Yokusei Kassei o Shihyo to shita pladienolide-rui no Kozo Kassei Soku", Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, 2003 nendo (Heisei 15 nendo), Taikai Koen Yoshishu, March. 2003, page 124 (2E03p06)	1-43, 47-55
A	Keiji MIZUI et al., "Shinki Ko-shuyo Kassei Busshitsu Pladienolide ni Kansuru Kenkyu(3)-Pladienolide-rui no Yakuri Kassei (in vitro, in vivo)", Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, 2003 nendo (Heisei 15 nendo), Taikai Koen Yoshishu, March. 2003, page 124 (2E03p07)	1-43, 47-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09753

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 44-46

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 44 to 46 includes methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09753

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 35/04, 43/00// (C12P17/16, C12R1:465) (C12N1/20, C12R1:465)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C12P 17/16, C12N 1/20, C07D 313/00, 405/14, 407/06, A61K 31/365, 31/4025, 31/4523, 31/4545, 31/496, 31/5377, 31/551, A61P 3/10, 9/00, 9/10, 17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00
 //(C12P 17/16, C12R 1:465) (C12N 1/20, C12R 1:465)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C12P 17/00-17/18, C07D 313/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN), BIOSIS/WPI (DIALOG), JSTPlus (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 02/060890 A1 (メルシャン株式会社) 2002. 08. 08 (ファミリーなし)	1-43, 47-55
A	JP 4-352783 A (大正製薬株式会社) 1992. 12. 07 (ファミリーなし)	1-43, 47-55
A	酒井 孝 他, 新規抗腫瘍活性物質プラジエノライド (Pladienolide) に関する研究 (1) - 新規 12 員環マクロライド pladienolide B の単離と構造, 日本農芸化学会 2003 年度 (平成 15 年度) 大会講演要旨集, 3 月. 2003, p. 123 (2E03 p05 参照)	1-43, 47-55

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 08. 03

国際調査報告の発送日

02.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

三原 健治

4 N

2937

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	奥田 彰文 他, 新規抗腫瘍活性物質プラジエノライド(Pladienolide)に関する研究(2) - VEGF産生抑制活性を指標としたpladienolide類の構造活性相関, 日本農芸化学会2003年度(平成15年度)大会講演要旨集, 3月. 2003, p. 124 (2E03 p 06参照)	1-43, 47-55
A	水井 佳治 他, 新規抗腫瘍活性物質プラジエノライド(Pladienolide)に関する研究(3) - Pladienolide類の薬理活性(<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>), 日本農芸化学会2003年度(平成15年度)大会講演要旨集, 3月. 2003, p. 124 (2E03 p 07参照)	1-43, 47-55

